

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

24.12.2004

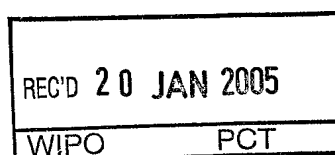
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年12月26日  
Date of Application:

出願番号 特願2003-434312  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP 2003-434312]

出願人 エーザイ株式会社  
Applicant(s):

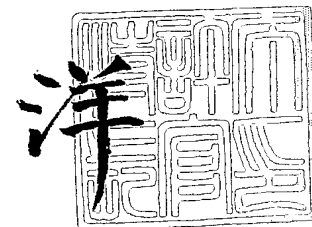


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年11月10日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 EP03KM1226  
【提出日】 平成15年12月26日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07D295/00  
C07D241/08  
A61K 31/498

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県稲敷郡阿見町南平台 1-12-20  
【氏名】 川原 哲也

【発明者】  
【住所又は居所】 千葉県我孫子市我孫子 144-3 モアクレスト我孫子ヒルズ 5  
15  
【氏名】 小竹 真

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市吾妻 1-15-4-201  
【氏名】 米田 直樹

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市稲荷前 9-7 つくばね第二寮 209  
【氏名】 廣田 信介

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市花畑 2-14-11 エバーライフつくば 203  
【氏名】 大黒 理勝

【特許出願人】  
【識別番号】 000000217  
【住所又は居所】 東京都文京区小石川 4丁目 6番 10号  
【氏名又は名称】 エーザイ株式会社  
【代表者】 内藤 晴夫

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 004983  
【納付金額】 21,000円

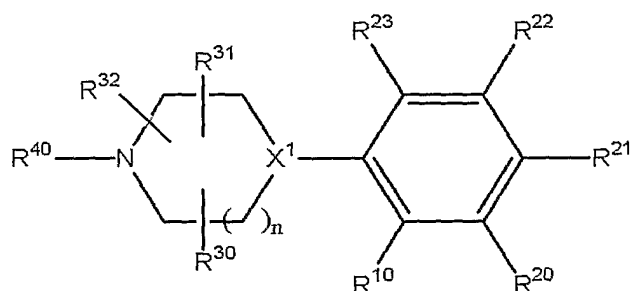
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

一般式

【化 1】



(式中、

R10は、下記A1群から選択される置換基を有していてもよいシクロヘキシル基または下記A1群から選択される置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基を示し、

R20、R21、R22およびR23は、同一または異なって、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ(C1-6アルキル)アミノ基、ジ(C1-6アルキル)アミノ基、下記B1群から選択される置換基を有していてもよいC1-6アルキル基、下記B1群から選択される置換基を有していてもよいC1-6アルコキシ基、下記C1群から選択される置換基を有していてもよい4-8員ヘテロ環基または下記C1群から選択される置換基を有していてもよい5-10員ヘテロアリール環基を示し、R30、R31およびR32は、同一または異なって、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基またはC2-7アルコキシカルボニル基を示すか、あるいは、

R30、R31またはR32のいずれか2つが一緒になって、オキシ基(式=O基)を示し、

R40は、下記D1群から選択される置換基を有していてもよいC1-10アルキル基または3-8員シクロアルキル基を示し、

nは、1または2の整数を示し、

X1は、式CH基または窒素原子を示す。)で表される化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

<A1群>

ハロゲン原子、C1-6アルキル基およびC2-7アルキレン基(但し、置換されるシクロヘキシル基またはシクロヘキセニル基と一緒にあってスピロ結合が生じる場合に限る)

<B1群>

ハロゲン原子、

<C1群>

シアノ基、ハロゲン原子、C1-6アルキル基およびC1-6アルコキシ基、

<D1群>

水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、C1-6アルコキシ基、3-8員シクロアルキル基、4-8員ヘテロ環基、5-10員ヘテロアリール環基、C2-7アルキルカルボニル基、モノ(C1-6アルキル)アミノカルボニル基、ジ(C1-6アルキル)アミノカルボニル基、4-8員ヘテロ環カルボニル基および5-10員ヘテロアリール環カルボニル基。

【請求項 2】

R10が下記A2群から選択される置換基を有していてもよいシクロヘキシル基または下記A2群から選択される置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基である、請求項1記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

<A2群>

C1-6アルキル基およびC2-7アルキレン基(但し、置換されるシクロヘキシル基ま

たはシクロヘキセニル基と一緒になってスピロ結合が生じる場合に限る)。

【請求項3】

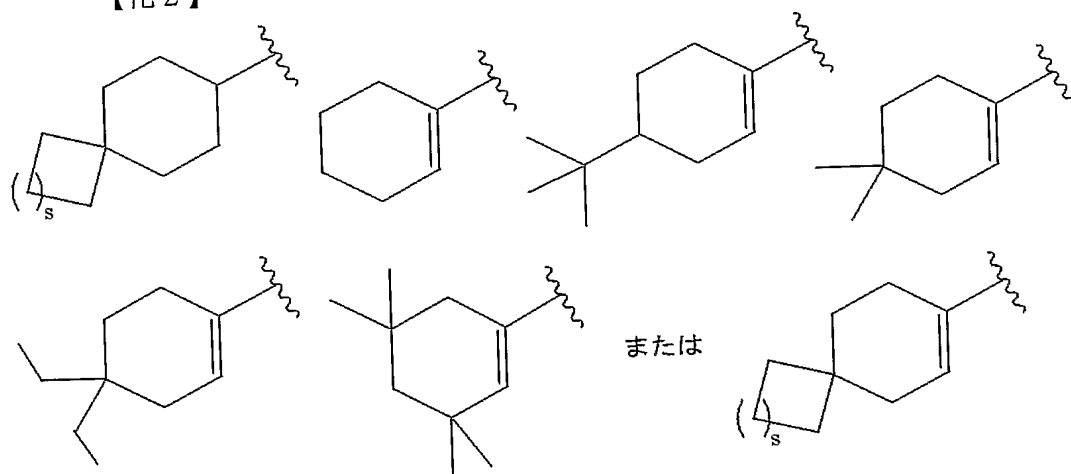
R10がC1-6アルキル基、1,2-エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基もしくはペンタメチレン基で置換していてもよいシクロヘキシル基またはC1-6アルキル基、1,2-エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基もしくはペンタメチレン基で置換していてもよいシクロヘキセニル基である、請求項1記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

但し、置換基が1,2-エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基またはペンタメチレン基である場合は、置換されるシクロヘキシル基またはシクロヘキセニル基と一緒になってスピロ結合が生じる場合に限る。

【請求項4】

R10が、シクロヘキシル基、4-(t-ブチル)シクロヘキシル基、4,4-ジメチルシクロヘキシル基、4,4-ジエチルシクロヘキシル基、3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル基、式

【化2】



(式中、sは0～3の整数を意味する。)で表わされる基である、請求項1記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

【請求項5】

R20、R21、R22およびR23が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、モノ(C1-6アルキル)アミノ基、ジ(C1-6アルキル)アミノ基、フッ素原子で置換していてもよいC1-6アルキル基、フッ素原子で置換していてもよいC1-6アルコキシ基または下記C2群から選択される置換基を有していてもよい4-8員ヘテロ環基である、請求項1乃至4記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

<C2群>

C1-6アルコキシ基およびC1-6アルキル基。

【請求項6】

R20、R21、R22およびR23が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチル基、メトキシ基、下記C2群から選択される置換基を有していてもよいモルホリノ基または下記C2群から選択される置換基を有していてもよいピペリジノ基である、請求項1乃至4記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

<C2群>

C1-6アルコキシ基およびC1-6アルキル基。

【請求項7】

R20、R21、R22およびR23のうち、少なくとも3つが水素原子であり、残りの一つが、水素原子、ハロゲン原子、メトキシ基またはシアノ基である、請求項1乃至4記



載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

【請求項 8】

R 3 0、R 3 1 および R 3 2 が、同一または異なって、水素原子または C 1-6 アルキル基を示すか、あるいは、R 3 0 および R 3 1 が一緒になってオキシ基 (式=O 基) であり、R 3 2 が水素原子または C 1-6 アルキル基である請求項 1 乃至 7 記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

【請求項 9】

R 3 0、R 3 1 および R 3 2 が、同一または異なって、水素原子またはメチル基を示すか、あるいは R 3 0 および R 3 1 が一緒になってオキシ基 (式=O 基) であり、R 3 2 が水素原子またはメチル基である請求項 1 乃至 7 記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

【請求項 10】

R 3 0、R 3 1 および R 3 2 がすべて水素原子である、請求項 1 乃至 7 記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

【請求項 11】

R 4 0 が下記 D 2 群から選択される置換基を有していてもよい C 1-6 アルキル基である、請求項 1 乃至 10 記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

< D 2 群 >

C 1-6 アルコキシ基、3-8 員シクロアルキル基、4-8 員ヘテロ環基、シアノ基、モノ (C 1-6 アルキル) アミノカルボニル基、C 2-7 アルキルカルボニル基および 4-8 員ヘテロ環カルボニル基。

【請求項 12】

R 4 0 が下記 D 3 群から選択される置換基を有していてもよい C 1-6 アルキル基である、請求項 1 乃至 10 記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

< D 3 群 >

メトキシ基、エトキシ基、シクロプロピル基、シアノ基、エチルアミノカルボニル基、n-プロピルアミノカルボニル基、エチルカルボニル基、ピペリジノカルボニル基および 4-テトラヒドロピラニル基。

【請求項 13】

R 4 0 が n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、エチルカルボニルメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、シクロプロピルメチル基または 4-テトラヒドロピラニルメチル基である、請求項 1 乃至 10 記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

【請求項 14】

n が 1 の整数である、請求項 1 乃至 13 記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

【請求項 15】

X 1 が窒素原子である、請求項 1 乃至 14 記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

【請求項 16】

下記化合物群から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物:

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]-4-ペンチルピペラジン、  
1-ブチル-4-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン、  
1-ブチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン、  
1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン、

2- {4- [2- (4- t-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル}  
 -N-エチルアセトアミド、  
 シス-4- (4- t-ブチルシクロヘキシル) -3- (4-ブチルピペラジン-1-イル)  
 ) ベンゾニトリル、  
 トランス-4- (4- t-ブチルシクロヘキシル) -3- (4-ブチルピペラジン-1-  
 イル) ベンゾニトリル、  
 1-ブチル-4- (2-シクロヘキシルフェニル) ピペラジン、  
 1-ブチル-4- [2- (4- t-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン、  
 1- {4- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル  
 } ブタン-2-オン、  
 4- [3- (4- t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル) -4- (4-ブチルピペラジン  
 -1-イル) フェニル] モルホリン、  
 1- [2- (4- t-ブチルシクロヘキシル) フェニル] -4- (2-メトキシエチル)  
 ピペラジン、  
 1- [2- (4- t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル) -4- (4-メトキシピペリジ  
 ン-1-イル) フェニル] -4-シクロプロピルメチルピペラジン、  
 1- (テトラヒドロピラン-4-イルメチル) -4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメ  
 チルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン、  
 4- [4- (4-プロピルピペラジン-1-イル) -3- (3, 3, 5, 5-テトラメチ  
 ルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] モルホリン、  
 1- {4- [2- (4, 4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル) -4-モルホリン-4  
 -イルフェニル] ピペラジン-1-イル} ブタン-2-オン、  
 1-プロピル-4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル]  
 ピペラジン、および  
 1-ブチル-4- [4- (4-メトキシピペリジン-1-イル) -2- (3, 3, 5, 5  
 -テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン。

## 【請求項 17】

請求項 1 の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物を含有する医薬。

## 【請求項 18】

請求項 1 の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物を含有する、細胞接着抑制または細胞浸潤抑制剤。

## 【請求項 19】

請求項 1 の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物を含有する、炎症性腸疾患、リウマチ関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息またはアトピー性皮膚炎の治療または予防剤。

## 【請求項 20】

請求項 1 の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物を含有する炎症性腸疾患の治療または予防剤。

## 【請求項 21】

請求項 1 の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物を含有する、潰瘍性大腸炎またはクローン病の治療または予防剤。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】1, 2-ジ(環式基)置換ベンゼン化合物

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、細胞接着抑制剤または細胞浸潤抑制剤として有用な1, 2-ジ(環式基)置換ベンゼン化合物またはその塩あるいはそれらの水和物に関する。

また、本発明は、特に炎症性腸疾患(特に潰瘍性大腸炎またはクローン病)、リウマチ関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息、アトピー性皮膚炎などの白血球の接着および浸潤に起因する種々の疾患の治療または予防剤として有用な1, 2-ジ(環式基)置換ベンゼン化合物またはその塩あるいはそれらの水和物に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

炎症反応においては、好中球やリンパ球等に代表される白血球の浸潤像が炎症部位に認められる。

白血球の浸潤とは、好中球やリンパ球等の白血球が、サイトカイン、ケモカイン、リピッド及び補体等によって惹起され活性化することにより、IL-1やTNF $\alpha$ などのサイトカインにより活性化した血管内皮細胞とローリング(rolling)又はテターリング(tethering)と呼ばれる相互作用を行い、血管内皮細胞と接着(adhesion)した後、血管外及び周辺組織に遊走することである。

## 【0003】

以下に記すように、様々な疾患と白血球の接着または浸潤との関連性が報告されている。これらのことから細胞接着抑制または細胞浸潤抑制作用を有する化合物がそれらの治療剤となりうることが期待できる。

- (1) 炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病など)の治療または予防剤(非特許文献1, 2, 3参照)
- (2) リウマチ関節炎の治療または予防剤(非特許文献4参照)
- (3) 乾癬の治療または予防剤(非特許文献5参照)
- (4) 多発性硬化症の治療または予防剤(非特許文献6参照)
- (5) 喘息の治療または予防剤(非特許文献7参照)
- (6) アトピー性皮膚炎の治療または予防剤(非特許文献8参照)

## 【0004】

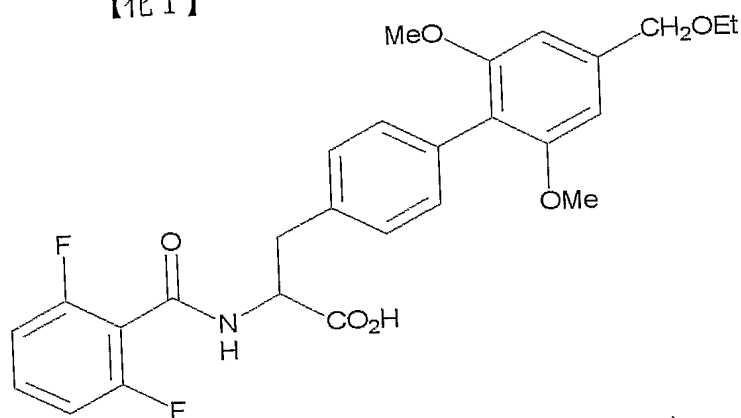
従って、細胞接着または細胞浸潤を阻害する物質は、炎症性腸疾患(特に潰瘍性大腸炎またはクローン病)、リウマチ関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息、アトピー性皮膚炎など白血球の接着および浸潤に起因する種々の疾患に対する治療または予防剤として有用であることが期待される。

## 【0005】

一方、白血球と血管内皮細胞との接着抑制に基づく抗炎症作用を有する化合物または白血球の浸潤抑制に基づく抗炎症作用を有する化合物(以下、各々を細胞接着阻害剤および細胞浸潤阻害剤という。)としては、

## 【0006】

## 【化1】



等の化合物が知られている（特許文献1 参照）。

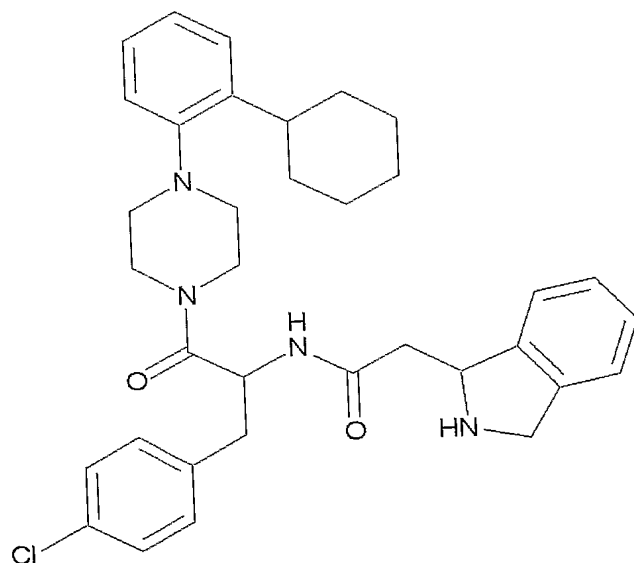
しかしながら、本発明に係る一般式（1）で表わされる化合物は、シクロヘキシル基等の脂肪族炭素環式基が結合したベンゼン環のオルト位にピペラジンまたはピペリジンを有する部分化学構造を含むことを特徴としていることから、これら細胞接着阻害剤または細胞浸潤阻害剤とは化合物構造が相違する。

## 【0007】

本発明に係る一般式（1）で表わされる化合物の化学構造的特徴である、シクロヘキシル基等の脂肪族炭素環式基が結合したベンゼン環のオルト位にピペラジンまたはピペリジンを有する部分化学構造を含む化合物としては、唯一、式

## 【0008】

## 【化2】



で表わされる化合物のみが知られている（特許文献2 参照）。

しかしながら、当該出願には、当該化合物のメラノコルチンレセプターアゴニスト作用に基づく抗肥満剤および糖尿病治療剤としての用途が記載されているのみで、白血球の接着または浸潤抑制作用に基づく抗炎症剤としての用途については、何ら記載も示唆もない。

## 【0009】

【特許文献1】 国際公開第2002/018320号パンフレット

【特許文献2】 国際公開第2002/059108号パンフレット

【非特許文献1】 Inflammatory Bowel Disease (N. Engl. J. Med., 347:417-429(2002))

【非特許文献2】 Natalizumab for active Crohn's disease (N. Engl. J. Med., 348:24-32(2003))

【非特許文献 3】潰瘍性大腸炎の活動期における顆粒球吸着療法(日本アフェレシス学会雑誌 18:117-131(1999))

【非特許文献 4】Rheumatoid arthritis (Int. J. Biochem. Cell Biol., 36:372-378(2004))

【非特許文献 5】Psoriasis (Lancet, 361:1197-1204(2003))

【非特許文献 6】New and emerging treatment options for multiple sclerosis (Lancet Neurology, 2:563-566(2003))

【非特許文献 7】The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma (J. Allergy Clin. Immunol., 111:450-463(2003))

【非特許文献 8】The molecular basis of lymphocyte recruitment to the skin (J. Invest. Dermatol., 121:951-962(2003))

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明の課題は、炎症性腸疾患（特に潰瘍性大腸炎もしくはクローン病）、リウマチ関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息、アトピー性皮膚炎などの白血球の接着および浸潤に起因する種々の疾患の治療または予防剤として有用な優れた細胞接着抑制作用および細胞浸潤抑制作用を有する新規化合物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

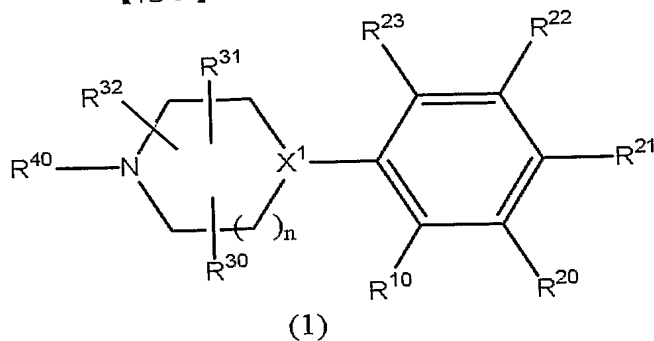
【0011】

本発明者らは、精力的に研究を重ねた結果、上記課題である新規な化学構造を有する 1, 2-ジ（環式基）置換ベンゼン化合物が優れた細胞接着抑制作用または細胞浸潤抑制作用を有し、特に炎症性腸疾患（特に潰瘍性大腸炎もしくはクローン病）、リウマチ関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息、アトピー性皮膚炎などの白血球の接着および浸潤に起因する種々の疾患の治療または予防剤としてとして有用であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、下記一般式（1）を有する化合物またはその塩あるいはその水和物である。

【0012】

【化 3】



また、本発明は、上記一般式（1）を有する化合物またはその塩あるいはその水和物を含有する医薬である。

さらに、本発明は、上記一般式（1）を有する化合物またはその塩あるいはその水和物を含有する、細胞接着抑制剤または細胞浸潤抑制剤である。

またさらに、本発明は、上記一般式（1）を有する化合物またはその塩あるいはその水和物を含有する、炎症性腸疾患（特に潰瘍性大腸炎またはクローン病）、リウマチ性関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息またはアトピー性皮膚炎の治療または予防剤である。

【0013】

上記式（1）中、

R10は、下記A1群から選択される置換基を有していてもよいシクロヘキシル基または

下記A 1群から選択される置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基を示し、  
R 2 0、R 2 1、R 2 2およびR 2 3は、同一または異なって、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ (C 1-6 アルキル) アミノ基、ジ (C 1-6 アルキル) アミノ基、下記B 1群から選択される置換基を有していてもよいC 1-6 アルキル基、下記B 1群から選択される置換基を有していてもよいC 1-6 アルコキシ基、下記C 1群から選択される置換基を有していてもよい4-8員ヘテロ環基または下記C 1群から選択される置換基を有していてもよい5-10員ヘテロアリアル環基を示し、  
R 3 0、R 3 1およびR 3 2は、同一または異なって、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、C 1-6 アルキル基、C 1-6 アルコキシ基またはC 2-7 アルコキシカルボニル基を示すか、あるいは、  
R 3 0、R 3 1またはR 3 2のいずれか2つが一緒になって、オキソ基 (式=O基) を示し、

R 4 0は、下記D 1群から選択される置換基を有していてもよいC 1-10 アルキル基または3-8員シクロアルキル基を示し、

nは、1または2の整数を示し、

X 1は、式CH基または窒素原子を示し、

A 1群は、ハロゲン原子、C 1-6 アルキル基およびC 2-7 アルキレン基 (但し、置換されるシクロヘキシル基またはシクロヘキセニル基と一緒に becoming スピロ結合が生じる場合に限る) からなる群を示し、

B 1群は、ハロゲン原子を示し、

C 1群は、シアノ基、ハロゲン原子、C 1-6 アルキル基およびC 1-6 アルコキシ基からなる群を示し、

D 1群は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、C 1-6 アルコキシ基、3-8員シクロアルキル基、4-8員ヘテロ環基、5-10員ヘテロアリアル環基、C 2-7 アルキルカルボニル基、モノ (C 1-6 アルキル) アミノカルボニル基、ジ (C 1-6 アルキル) アミノカルボニル基、4-8員ヘテロ環カルボニル基および5-10員ヘテロアリアル環カルボニル基からなる群を示す。

#### 【0014】

上記R 1 0の「下記A 1群から選択される置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基」の「シクロヘキセニル基」としては、例えば、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニルまたは3-シクロヘキセニル基などを挙げることができ、好適には1-シクロヘキセニル基である。

#### 【0015】

上記R 2 0、R 2 1、R 2 2およびR 2 3の「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子などを挙げる事ができ、好適にはフッ素または塩素原子である。

#### 【0016】

上記R 2 0、R 2 1、R 2 2およびR 2 3の「モノ (C 1-6 アルキル) アミノ基」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、1-エチルプロピルアミノ、ヘキシルアミノ、イソヘキシルアミノ、4-メチルペンチルアミノ、3-メチルペンチルアミノ、2-メチルペンチルアミノ、1-メチルペンチルアミノ、3,3-ジメチルブチルアミノ、2,2-ジメチルブチルアミノ、1,1-ジメチルブチルアミノ、1,2-ジメチルブチルアミノ、1,3-ジメチルブチルアミノ、2,3-ジメチルブチルアミノ、1-エチルブチルアミノまたは2-エチルブチルアミノ基のような直鎖又は分枝鎖のものを挙げる事ができ、好適にはメチルアミノまたはエチルアミノ基であり、特に好適にはメチルアミノ基である。

#### 【0017】

上記R 2 0、R 2 1、R 2 2およびR 2 3の「ジ (C 1-6 アルキル) アミノ基」として

は、対称のものでも非対称のものでもよく、例えば、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、エチルプロピルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジ(s-ブチル)アミノ、ジ(t-ブチル)アミノ、メチルペンチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジイソペンチルアミノ、ジ(2-メチルブチル)アミノ、ジ(ネオペンチル)アミノ、ジ(1-エチルプロピル)アミノ、ジヘキシルアミノ、メチルイソヘキシルアミノ、ジイソヘキシルアミノ、ジ(4-メチルペンチル)アミノ、ジ(3-メチルペンチル)アミノ、ジ(2-メチルペンチル)アミノ、ジ(1-メチルペンチル)アミノ、ジ(3, 3-ジメチルブチル)アミノ、ジ(2, 2-ジメチルブチル)アミノ、ジ(1, 1-ジメチルブチル)アミノ、ジ(1, 2-ジメチルブチル)アミノ、ジ(1, 3-ジメチルブチル)アミノ、ジ(2, 3-ジメチルブチル)アミノ、ジ(1-エチルブチル)アミノまたはジ(2-エチルブチル)アミノ基のような直鎖又は分枝鎖のものを挙げることができ、好適にはジメチルアミノ、メチルエチルアミノまたはジエチルアミノ基であり、特に好適にはジメチルアミノ基である。

#### 【0018】

上記R20、R21、R22およびR23の「下記B1群から選択される置換基を有していてもよいC1-6アルキル基」の「C1-6アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチルまたは2-エチルブチル基のような直鎖又は分枝鎖のものを挙げることができ、好適にはC1-4のものであり、特に好適にはメチル、エチルまたはt-ブチル基である。

#### 【0019】

上記R20、R21、R22およびR23の「下記B1群から選択される置換基を有していてもよいC1-6アルコキシ基」の「C1-6アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、ネオペントキシ、ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシまたは2, 3-ジメチルブトキシ基のような直鎖又は分枝鎖のものを挙げることができ、好適にはメトキシまたはエトキシ基であり、特に好適にはメトキシ基である。

#### 【0020】

上記R20、R21、R22およびR23の「下記C1群から選択される置換基を有していてもよい4-8員ヘテロ環基」の「4-8員ヘテロ環基」としては、下記「4-8員ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を1個除いて得られる一価の基を意味する。

「4-8員ヘテロ環」としては、例えば、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、アゾカン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、チアゾリジン環、ジオキサン環、イミダゾリン環またはチアゾリン環を挙げることができ、「4-8員ヘテロ環基」として好適なものは、ピペリジノまたはモルホリノ基である。

#### 【0021】

上記R20、R21、R22およびR23の「下記C1群から選択される置換基を有していてもよい5-10員ヘテロアリアル環基」の「5-10員ヘテロアリアル環基」としては、下記「5-10員ヘテロアリアル環」から任意の位置の水素原子を1個除いて得られる一価の基を意味する。

上記「5-10員ヘテロアリアル環」としては、環を構成する原子の数が5ないし10で

あり、環を構成する原子中に1または複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環を意味し、例えば、ピリジン環、チオフエン環、フラン環、ピロール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、チアジアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、トリアジン環、インドール環、イソインドール環、インダゾール環、クロメン環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナリン環、インダゾール環、クロメン環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナリン環、キノキサリン環、ナフチリジン環、フタラジン環、プリン環、プテリジン環、ゾリン環、キノキサリン環、ナフチリジン環、フタラジン環、プリン環、プテリジン環、チエノフラン環、イミダゾチアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフエン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズチアジアゾール環、ベンズイミダゾール環、イミダゾピリジン環、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリドピリミジン環、1H-ピリジン-2-オン環、ジヒドロフラン-2-オン環、ジヒドロチオフエン-2-オン環、ピロリジン-2-オン環、テトラヒドロピラン-2-オン環、テトラヒドロチオピラン-2-オン環、ピペリジン-2-オン環、テトラヒドロピラン-4-オン環、テトラヒドロチオピラン-4-オン環またはピペリジン-4-オン環を挙げることができる。

#### 【0022】

上記R30、R31およびR32の「ハロゲン原子」としては、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはフッ素または塩素原子である。  
上記R30、R31およびR32の「C1-6アルキル基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはC1-4のものであり、特に好適にはメチル基である。

上記R30、R31およびR32の「C1-6アルコキシ基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはC1-4のものであり、特に好適にはメトキシ基である。

上記R30、R31およびR32の「C2-7アルコキシカルボニル基」とは、前述の「C1-6アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、イソペントキシカルボニル、2-メチルブトキシカルボニル、ネオペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、4-メチルペントキシカルボニル、3-メチルペントキシカルボニル、2-メチルペントキシカルボニル、3-ジメチルブトキシカルボニル、2,2-ジメチルブトキシカルボニル、1,1-ジメチルブトキシカルボニル、1,2-ジメチルブトキシカルボニル、1,3-ジメチルブトキシカルボニルまたは2,3-ジメチルブトキシカルボニル基のような直鎖又は分枝鎖のものをあげることができ、好適にはメトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル基である。

#### 【0023】

上記R40の「下記D1群から選択される置換基を有していてもよいC1-10アルキル基」の「C1-10アルキル基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはC1-6のものであり、特に好適にはメチル、エチル、プロピル、ブチルまたはペンチル基である。

上記R40の「3-8員シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチル基を挙げることができ、好適にはシクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルであり、特に好適にはシクロプロピル基である。

#### 【0024】

上記A1群の「ハロゲン原子」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはフッ素または塩素原子である。

上記A1群及び下記A2群の「C1-6アルキル基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはC1-4のものであり、特に好適にはメチルまたはエチル基である。



上記A 1群及び下記A 2群の「C 2-7アルキレン基」(但し、置換されるシクロヘキシル基またはシクロヘキセニル基と一緒にあってスピロ結合が生じる場合に限り)としては、例えば、1, 2-エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンまたはヘプタメチレン基などを挙げることができ、好適には1, 2-エチレン、トリメチレンまたはテトラメチレン基であり、特に好適には1, 2-エチレン基である。

【0025】

上記B 1群の「ハロゲン原子」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはフッ素または塩素原子である。

【0026】

上記C 1群の「ハロゲン原子」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはフッ素または塩素原子である。

上記C 1群および下記C 2群の「C 1-6アルキル基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはC 1-4のものであり、特に好適にはメチル基である。

上記C 1群および下記C 2群の「C 1-6アルコキシ基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはC 1-4のものであり、特に好適にはメトキシ基である。

【0027】

上記D 1群の「ハロゲン原子」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはフッ素または塩素原子である。

上記D 1群および下記D 2群の「C 1-6アルコキシ基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはC 1-4であり、特に好適にはメトキシ基である。

上記D 1群および下記D 2群の「3-8員シクロアルキル基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、特に好適にはシクロプロピル基である。

上記D 1群および下記D 2群の「4-8員ヘテロ環基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはテトラヒドロピラニルまたはピペリジノ基である。

上記D 1群の「5-10員ヘテロアリール環基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはフリル、チエニル、ピリジル、ピラジル、ピリミジニルまたはピリダジニル基であり、特に好適にはフリル、チエニルまたはピリジル基である。

。上記D 1群および下記D 2群の「C 2-7アルキルカルボニル基」とは、前述の「C 1-6アルキル基」が結合したカルボニル基であることを意味し、例えば、アセチル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、s-ブチルカルボニル、t-ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、イソペンチルカルボニル、2-メチルブチルカルボニル、ネオペンチルカルボニル、1-エチルプロピルカルボニル、ヘキシルカルボニル、イソヘキシルカルボニル、4-メチルペンチルカルボニル、3-メチルペンチルカルボニル、2-メチルペンチルカルボニル、1-メチルペンチルカルボニル、3, 3-ジメチルブチルカルボニル、2, 2-ジメチルブチルカルボニル、1, 1-ジメチルブチルカルボニル、1, 2-ジメチルブチルカルボニル、1, 3-ジメチルブチルカルボニル、2, 3-ジメチルブチルカルボニル、1-エチルブチルカルボニルまたは2-エチルブチルカルボニル基のような直鎖又は分枝鎖のものを挙げることができ、好適にはC 2-5のものであり、特に好適にはアセチルまたはエチルカルボニル基である。

上記D 1群および下記D 2群の「モノ(C 1-6アルキル)アミノカルボニル基」とは、前述の「モノ(C 1-6アルキル)アミノ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、例えば、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、カルボニルブチルアミノカルボニル、イソブチルアミノカルボニル、s-ブチルアミノカルボニル、t-ブチルアミノカルボニル、ペンチ

ルアミノカルボニル、イソペンチルアミノカルボニル、2-メチルブチルアミノカルボニル、ネオペンチルアミノカルボニル、1-エチルプロピルアミノカルボニル、ヘキシルアミノカルボニル、イソヘキシルアミノカルボニル、4-メチルペンチルアミノカルボニル、3-メチルペンチルアミノカルボニル、2-メチルペンチルアミノカルボニル、1-メチルペンチルアミノカルボニル、3, 3-ジメチルブチルアミノカルボニル、2, 2-ジメチルブチルアミノカルボニル、1, 1-ジメチルブチルアミノカルボニル、1, 2-ジメチルブチルアミノカルボニル、1, 3-ジメチルブチルアミノカルボニル、2, 3-ジメチルブチルアミノカルボニル、1-エチルブチルアミノカルボニルまたは2-エチルブチルアミノカルボニル基のような直鎖又は分枝鎖のものを挙げることができ、好適にはメチルアミノカルボニル基である。

上記D1群の「ジ(C1-6アルキル)アミノカルボニル基」とは、前述の「ジ(C1-6アルキル)アミノ」が結合したカルボニル基であることを意味し、例えば、ジメチルアミノカルボニル、メチルエチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、メチルプロピルアミノカルボニル、エチルプロピルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル、ジイソプロピルアミノカルボニル、ジブチルアミノカルボニル、ジイソブチルアミノカルボニル、ジ(s-ブチル)アミノカルボニル、ジ(t-ブチル)アミノカルボニル、メチルペンチルアミノカルボニル、ジペンチルアミノカルボニル、ジイソペンチルアミノカルボニル、ジ(2-メチルブチル)アミノカルボニル、ジ(ネオペンチル)アミノカルボニル、ジ(1-エチルプロピル)アミノカルボニル、ジヘキシルアミノカルボニル、メチルイソヘキシルアミノカルボニル、ジイソヘキシルアミノカルボニル、ジ(4-メチルペンチル)アミノカルボニル、ジ(3-メチルペンチル)アミノカルボニル、ジ(1-メチルペンチル)アミノカルボニル、ジ(3, 3-ジメチルブチル)アミノカルボニル、ジ(2, 2-ジメチルブチル)アミノカルボニル、ジ(1, 1-ジメチルブチル)アミノカルボニル、ジ(1, 2-ジメチルブチル)アミノカルボニル、ジ(1, 3-ジメチルブチル)アミノカルボニル、ジ(2, 3-ジメチルブチル)アミノカルボニル、ジ(1-エチルブチル)アミノカルボニルまたはジ(2-エチルブチル)アミノカルボニル基のような直鎖又は分枝鎖のものを挙げることができ、好適にはジメチルアミノカルボニルまたはジエチルアミノカルボニル基であり、特に好適にはジメチルアミノカルボニル基である。

上記D1群および下記D2群の「4-8員ヘテロ環カルボニル基」とは、前述の「4-8員ヘテロ環基」が結合したカルボニル基であることを意味し、好適にはピペリジノカルボニルまたはモルホリノカルボニル基である。

上記D1群の「5-10員ヘテロアリール環カルボニル基」とは、前述の「5-10員ヘテロアリール環基」が結合したカルボニル基であることを意味する。

#### 【0028】

本明細書中において、「置換基を有していてもよい」とは、置換基の数に関して特に限定している場合以外は「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1~5個の置換基を有していてもよい」と同意義である。

#### 【0029】

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形の単一物であっても混合物であってもよく、そして、本発明に係る化合物には無水物と水和物とが包含される。さらに、本発明に係る化合物(1)が生体内で分解されて生じる、いわゆる代謝物も本発明に包含される。またさらに、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて本発明の化合物(1)を生成する化合物(いわゆるプロドラッグ)も本発明に包含される。

## 【0030】

本明細書における「塩」とは、本発明に係る化合物と塩を形成し、かつ薬理学的に許容されるものであれば特に限定されず、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性または塩基性アミノ酸塩などがあげられる。

無機酸塩の好ましい例としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩またはリン酸塩などがあげられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば、酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸または p-トルエンスルホン酸塩などがあげられる。

無機塩基塩の好ましい例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩またはマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩あるいはアンモニウム塩などがあげられ、有機塩基塩の好ましい例としては、例えば、ジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩または N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などがあげられる。

酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えば、アスパラギン酸塩またはグルタミン酸塩などが挙げられ、塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えば、アルギニン塩、リジン塩またはオルニチン塩などがあげられる。

## 【0031】

本発明の化合物のうち、好適なものとしては、

(2) R10 が下記 A2 群から選択される置換基を有していてもよいシクロヘキシル基または下記 A2 群から選択される置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

< A2 群 >

C1-6 アルキル基および C2-7 アルキレン基（但し、置換されるシクロヘキシル基またはシクロヘキセニル基と一緒にあってスピロ結合が生じる場合に限る）、

## 【0032】

(3)

R10 が C1-6 アルキル基、1, 2-エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基もしくはペンタメチレン基で置換していてもよいシクロヘキシル基または C1-6 アルキル基、1, 2-エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基もしくはペンタメチレン基で置換していてもよいシクロヘキセニル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

但し、置換基が 1, 2-エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基またはペンタメチレン基である場合は、置換されるシクロヘキシル基またはシクロヘキセニル基と一緒にあってスピロ結合が生じる場合に限る、

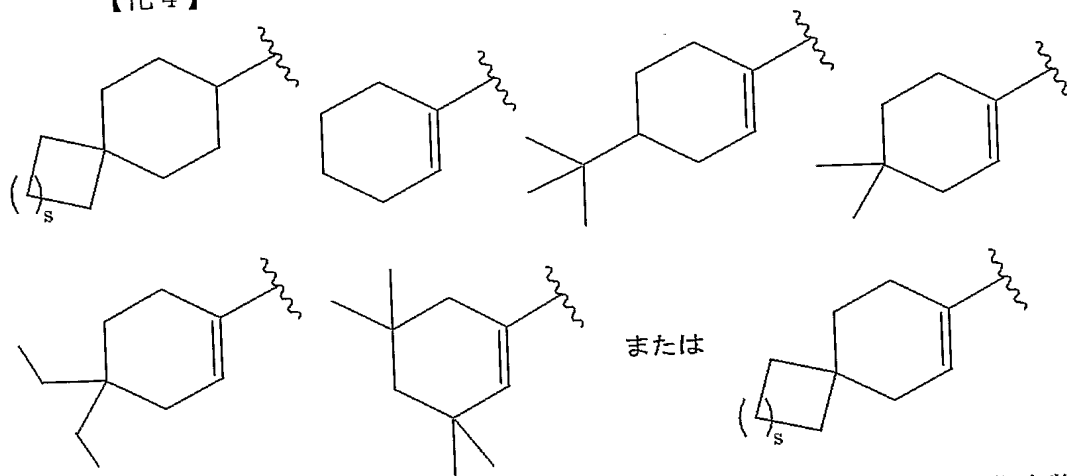
## 【0033】

(4)

R10 が、シクロヘキシル基、4-(t-ブチル)シクロヘキシル基、4, 4-ジメチルシクロヘキシル基、4, 4-ジエチルシクロヘキシル基、3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル基、式

## 【0034】

## 【化 4】



(式中、s は 0～3 の整数を意味する。) で表わされる基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

(4-1)

R10 が、シクロヘキシル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

(4-2)

R10 が、4-(tert-ブチル)シクロヘキシル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

(4-3)

R10 が、4,4-ジメチルシクロヘキシル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

(4-4)

R10 が、4,4-ジエチルシクロヘキシル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

(4-5)

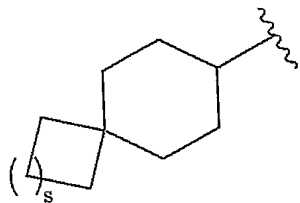
R10 が、3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

(4-6)

R10 が、式

【0035】

【化 5】



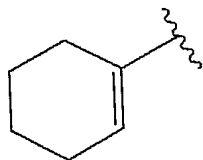
(式中、s は 0～3 の整数を意味する。) で表わされる基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

(4-7)

R10 が、式

【0036】

【化6】

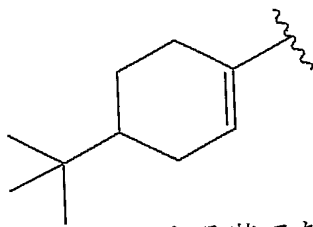


で表わされる基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、  
(4-8)

R10が、式

【0037】

【化7】

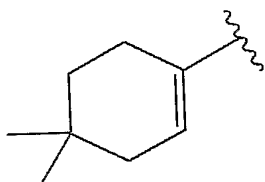


で表わされる基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、  
(4-9)

R10が、式

【0038】

【化8】

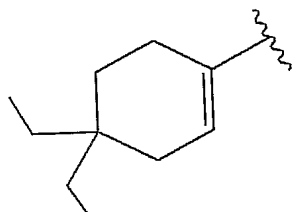


で表わされる基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、  
(4-10)

R10が、式

【0039】

【化9】

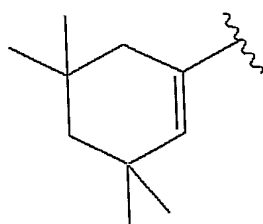


で表わされる基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、  
(4-11)

R10が、式

【0040】

【化10】



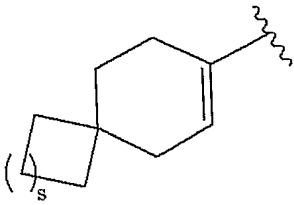
で表わされる基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

(4-12)

R10が、式

【0041】

【化11】



(式中、sは0～3の整数を意味する。)で表わされる基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

【0042】

(5)

R20、R21、R22およびR23が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、モノ(C1-6アルキル)アミノ基、ジ(C1-6アルキル)アミノ基、フッ素原子で置換していてもよいC1-6アルキル基、フッ素原子で置換していてもよいC1-6アルコキシ基または下記C2群から選択される置換基を有していてもよい4-8員ヘテロ環基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

<C2群>

C1-6アルコキシ基およびC1-6アルキル基、

【0043】

(6)

R20、R21、R22およびR23が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチル基、メトキシ基、下記C2群から選択される置換基を有していてもよいモルホリノ基または下記C2群から選択される置換基を有していてもよいピペリジノ基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

<C2群>

C1-6アルコキシ基およびC1-6アルキル基、

【0044】

(7)

R20、R21、R22およびR23のうち、少なくとも3つが水素原子であり、残りの一つが、水素原子、ハロゲン原子、メトキシ基またはシアノ基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

(7-1)

R20、R21、R22およびR23のうち、少なくとも3つが水素原子であり、残りの一つが、ハロゲン原子である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

(7-2)

R20、R21、R22およびR23のうち、少なくとも3つが水素原子であり、残りの一つが、メトキシ基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

(7-3)

R20、R21、R22およびR23のうち、少なくとも3つが水素原子であり、残りの一つが、シアノ基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

(7-4)

R20、R21、R22およびR23がすべて水素原子である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

【0045】

(8)

R30、R31およびR32が、同一または異なって、水素原子またはC1-6アルキル基を示すか、あるいはR30およびR31が一緒になってオキシ基（式=O基）であり、R32が水素原子またはC1-6アルキル基である化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

【0046】

(9)

R30、R31およびR32が、同一または異なって、水素原子またはメチル基を示すか、あるいはR30およびR31が一緒になってオキシ基（式=O基）であり、R32が水素原子またはメチル基である化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

【0047】

(10)

R30、R31およびR32がすべて水素原子である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

【0048】

(11)

R40が下記D2群から選択される置換基を有していてもよいC1-6アルキル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

<D2群>

C1-6アルコキシ基、3-8員シクロアルキル基、4-8員ヘテロ環基、シアノ基、モノ（C1-6アルキル）アミノカルボニル基、C2-7アルキルカルボニル基および4-8員ヘテロ環カルボニル基、

【0049】

(12)

R40が下記D3群から選択される置換基を有していてもよいC1-6アルキル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

<D3群>

メトキシ基、エトキシ基、シクロプロピル基、シアノ基、エチルアミノカルボニル基、n-プロピルアミノカルボニル基、エチルカルボニル基、ピペリジノカルボニル基および4-テトラヒドロピラニル基、

【0050】

(13)

R40がn-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、エチルカルボニルメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、シクロプロピルメチル基または4-テトラヒドロピラニルメチル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

(13-1)

R40がn-プロピル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

(13-2)

R40がn-ブチル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

(13-3)

R40がn-ペンチル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

(13-4)

R40がエチルカルボニルメチル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

(13-5)

R40がメトキシエチル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

(13-6)

R40がエトキシエチル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

(13-7)

R40がシクロプロピルメチル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

(13-8)

R 4 0 が 4-テトラヒドロピラニルメチル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

【0051】

(14)

n が 1 の整数である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

【0052】

(15)

X 1 が窒素原子、である化合物またはその塩あるいはそれらの水和物をあげることができる。

【0053】

また、

R 1 0 として上記 (2) ~ (4)、(4-1) ~ (4-12) から選択し、

R 2 0、R 2 1、R 2 2 および R 2 3 として上記 (5) ~ (7)、(7-1) ~ (7-4) を選択し、

R 3 0、R 3 1 および R 3 2 として上記 (8) ~ (10) を選択し、

R 4 0 として上記 (11) ~ (13)、(13-1) ~ (13-8) を選択し、

n として上記 (14) を選択し、

X 1 として上記 (15) を選択し、

任意に組み合わせて得られる化合物またはその塩あるいはそれらの水和物も、また好適である。

【0054】

本発明の化合物のうち、好適なものとしては、

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]-4-ペンチルピペラジン、

1-ブチル-4-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペラジン-1-イル)フェニル]ピペラジン、

1-ブチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン、

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン、

2-{4-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル}-N-エチルアセトアミド、

シス-4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル、

トランス-4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル、

1-ブチル-4-(2-シクロヘキシルフェニル)ピペラジン、

1-ブチル-4-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン、

1-{4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル}ブタン-2-オン、

4-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)フェニル]モルホリン、

1-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-4-(2-メトキシエチル)ピペラジン、

1-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペラジン-1-イル)フェニル]-4-シクロプロピルメチルピペラジン、

1-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン、

4-[4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-3-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]モルホリン、



1- {4- [2- (4, 4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル) -4-モルホリン-4-イルフェニル] ピペラジン-1-イル} ブタン-2-オン、  
1-プロピル-4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル]  
ピペラジン、および  
1-ブチル-4- [4- (4-メトキシピペリジン-1-イル) -2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジンを挙げることができる。

**【発明の効果】****【0055】**

本発明の化合物は、優れた細胞接着抑制作用または細胞浸潤抑制を有するので、医薬、特に炎症性腸疾患（特に潰瘍性大腸炎またはクローン病）、リウマチ関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息またはアトピー性皮膚炎などの白血球の接着および浸潤に起因する種々の疾患の治療または予防剤として有用である。

**【発明を実施するための最良の形態】****【0056】**

本発明の化合物は、以下に記載する方法により製造することができる。但し、本発明の化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。

本発明の化合物（1）は、下記A法、B法、C法、D法、E法、N法またはP法により製造することができる。

また、本発明の化合物のうちX1が窒素原子の化合物（1A）は、下記F法、G法、H法、K法、M法、Q法またはR法により製造することができる。

さらに、本発明の化合物のうちX1が式-CH-基の化合物（1B）は、下記S法、T法またはU法により製造することができる。

以下、各方法について、詳述する。

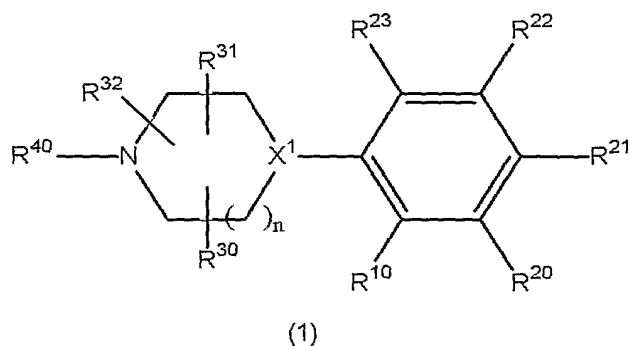
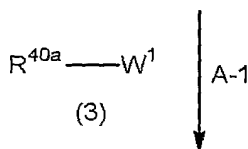
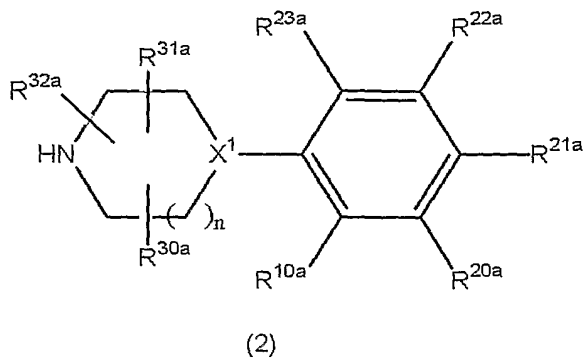
本製造方法の説明において使用する略号の意義は以下の通りである

**【0057】**

（A法）

**【0058】**

## 【化 1 2】



A法は、不活性溶剤中、塩基の存在下または非存在下、添加物の存在下または非存在下、化合物(2)にアルキル化剤(3)あるいはカルボニル化剤(3)またはスルホニル化剤(3)を反応し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物(1)を製造する方法である。

上記スキームにおいて、R10、R20、R21、R22、R23、R30、R31、R32、R40、X1およびnは前述のものと同意義であり、R10a、R20a、R21a、R22a、R23a、R30a、R31a、R32aおよびR40aは、各々がR10、R20、R21、R22、R23、R30、R31、R32およびR40と同意義であるか、または、各々の基上に存在する置換基が保護されたR10、R20、R21、R22、R23、R30、R31、R32およびR40各基であり、W1はいわゆる脱離基を示し、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子あるいはメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ基のようなアルキルスルホニルオキシ基類、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ノナフルオロブタンスルホニルオキシ基のようなハロアルカンスルホニルオキシ基類またはベンゼンスルホニルオキシ、パラトルエンスルホニルオキシ基のようなアリールスルホニルオキシ基類であり、好適には、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基、ノナフルオロブタンスルホニルオキシ基またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基である。

## 【0059】

(アルキル化)

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害する

ものでなければ特に限定はないが、具体的には、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N-メチルピロリドンのようなニトリル類、アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類、トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類またはジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類あるいはこれら溶剤の混合剤を挙げることができ、好適には、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、トルエンまたはテトラヒドロフランである。

使用される塩基としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、トリエチルアミン、ピリジンのような有機塩基類または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウムのような無機塩基類を挙げることができ、好適には炭酸カリウムまたはトリエチルアミンである。

所望により、反応促進のための添加物として、ヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウムを使用する。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、-30乃至180℃であり、好適には、0乃至120℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.5乃至100時間であり、好適には0.5乃至24時間である。

#### 【0060】

(カルボニル化またはスルホニル化)

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N-メチルピロリドンのようなアミド類、ピリジンのような有機塩基類もしくは水またはこれら溶剤の混合剤を挙げることができ、好適には、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ピリジンもしくは水またはこれらの混合剤である。

使用される塩基としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、トリエチルアミン、ピリジンのような有機塩基類または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウムのような無機塩基類を挙げることができ、好適には炭酸カリウムまたはトリエチルアミンである。

所望により、反応促進のための添加物として、4-ジメチルアミノピリジンを使用する。反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、-70乃至120℃であり、好適には、-70乃至60℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.5乃至48時間であり、好適には、0.5乃至12時間である。

#### 【0061】

本発明の化合物(1)は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

また、得られた化合物(1)のR10が置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基の場合には、水素添加することにより、R10が対応の置換基を有していてもよいシクロヘキシル基である本発明の化合物(1)を得ることができる。

水素添加は、以下のようにして行うことができる。

#### 【0062】

すなわち、不活性溶剤中、水素ガス雰囲気下、酸の存在下または非存在下、金属触媒を使用して水素添加反応を行う。

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、水、メタノール、エタノールのようなアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N-メチルピロリドンのようなアミド類、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類もしくは酢酸のような有機酸類またはこれらの混合溶剤を挙げることができ、好適には、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、メタノール-テトラヒドロフランの混合溶剤またはエタノール-テトラヒドロフランの混合溶剤である。

使用される金属触媒としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、パラジウム、水酸化パラジウム、白金、酸化白金、ロジウム、ルテニウム、ニッケルのような不均一系貴金属触媒類（活性炭、アルミナ、シリカ、ゼオライトなどの担体に担持されている方が好ましい）、クロロトリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（I）（Wilkinson錯体）のような均一系金属錯体触媒類を挙げることができ、好適には、不均一系貴金属触媒類（特に、水で湿潤していてもよい5乃至10%パラジウム-活性炭、酸化白金）である。

使用される金属触媒の当量（担体も含む）としては、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、出発原料に対する重量比で0.05乃至10倍であり、好適には、0.05乃至3倍である。

使用される酸としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、酢酸、トリフルオロ酢酸のような有機酸類、塩化水素、臭化水素のような無機酸類を挙げることができる。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、-10乃至80℃であり、好適には、0乃至50℃である。

水素ガスの反応圧力は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、1乃至30気圧であり、好適には、1乃至5気圧である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.5乃至100時間であり、好適には、0.5乃至48時間である。

#### 【0063】

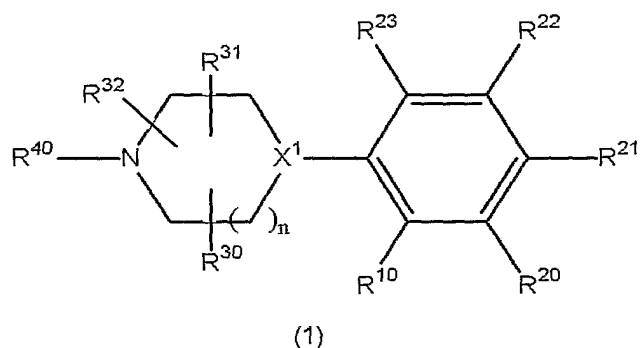
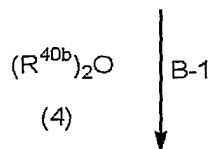
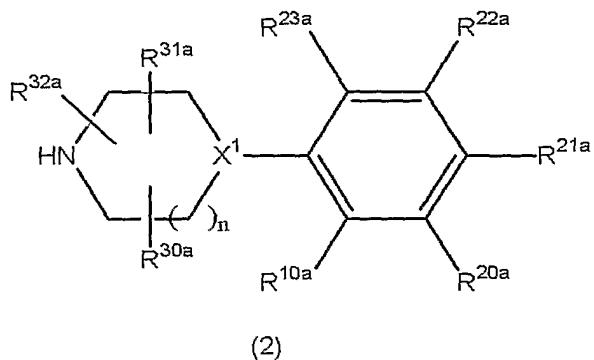
得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

#### 【0064】

(B法)

#### 【0065】

## 【化 13】



B法は、不活性溶剤中、塩基の存在下または非存在下、化合物(2)に酸無水物(4)を反応し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物(1)を製造する方法である。

上記スキームにおいて、R10、R20、R21、R22、R23、R30、R31、R32、R40、X1およびnならびにR10a、R20a、R21a、R22a、R23a、R30a、R31aおよびR32aは前述のものと同意義である。また、R40bは所望のR40を得るのに適し、かつ、酸無水物を形成し得るカルボニル基またはスルホニル基を有する基である。なお、R40b上に存在する置換基は保護されていてもよい。

なお、本方法は前述のA法のカルボニル化またはスルホニル化工程に準じて行うことができる。

本発明の化合物(1)は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

また、得られた化合物(1)のR10が置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基の場合には、A法中に前述した水素添加をすることにより、R10が対応の置換基を有していてもよいシクロヘキシル基である本発明の化合物(1)を得ることができる。

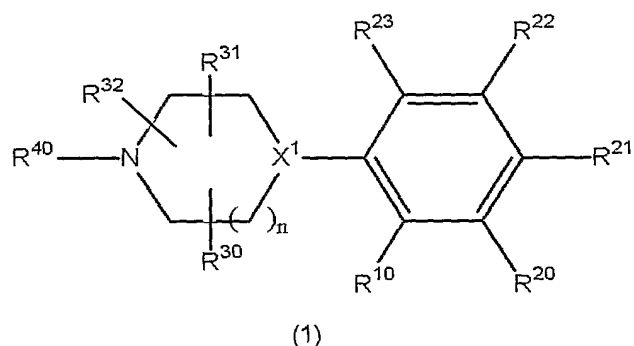
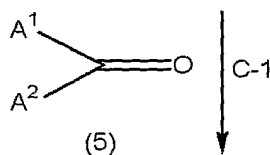
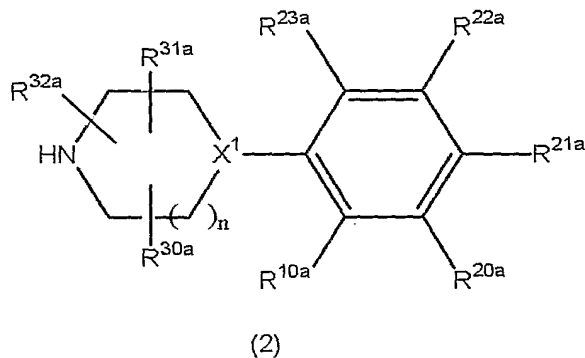
さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【0066】

(C法)

【0067】

【化 1 4】



C法は、不活性溶剤中、還元剤の存在下、酸の存在下または非存在下、添加物の存在下または非存在下、化合物(2)にアルデヒド(5)またはケトン(5)を反応し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物(1)を製造する方法である。

上記スキームにおいて、R¹⁰、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R³⁰、R³¹、R³²、R⁴⁰、X¹およびnならびにR¹⁰ᵃ、R²⁰ᵃ、R²¹ᵃ、R²²ᵃ、R²³ᵃ、R³⁰ᵃ、R³¹ᵃおよびR³²ᵃは前述のものと同意義である。また、A¹およびA²は所望のR⁴⁰を得るのに適した基である。なお、A¹またはA²上に存在する置換基は保護されていてもよい。

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類、トルエン、ベンゼン、クロロベンゼンのような芳香族炭化水素類またはメタノール、エタノールのようなアルコール類を挙げることができ、エーテル類(特にテトラヒドロフラン)またはハロゲン化炭化水素類(特にジクロロエタン)である。

使用される還元剤としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム、シアノ水素化ほう素ナトリウム、ボラン-ピリジンのようなほう素還元剤類、金属触媒-水素ガスなどを挙げることができ、好適には、トリアセトキシ水素化ほう

素ナトリウムである。

使用される酸としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、酢酸、トリフルオロ酢酸のような有機酸類、チタニウムテトライソプロポキシド、塩化亜鉛のようなルイス酸類を挙げることができ、好適には、有機酸類（特に酢酸）である。

使用される添加物としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、モレキュラーシーブまたは硫酸マグネシウムなどを挙げることができ、好適には、モレキュラーシーブ 4 Å である。反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、-70 乃至 120℃ であり、好適には、0 乃至 150℃ である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.1 乃至 200 時間であり、好適には、0.1 乃至 24 時間である。

なお、上記方法を補完する文献としては、Ahmed F. Abdel-Magid らの J. Org. Chem. (1996), 61, 3849 を挙げることができる。

#### 【0068】

本発明の化合物 (1) は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

また、得られた化合物 (1) の R10 が置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基の場合には、A 法中に前述した水素添加をすることにより、R10 が対応の置換基を有していてもよいシクロヘキシル基である本発明の化合物 (1) を得ることができる。

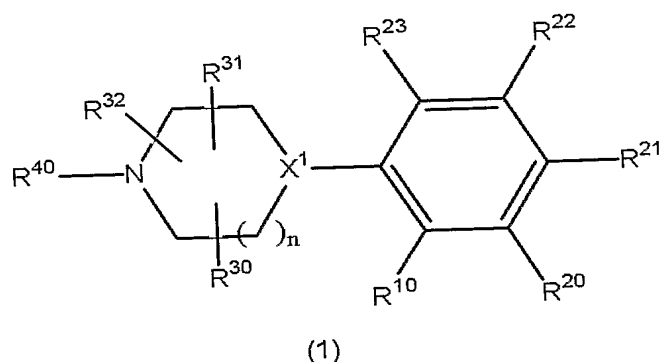
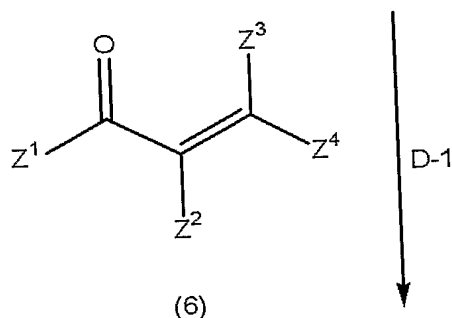
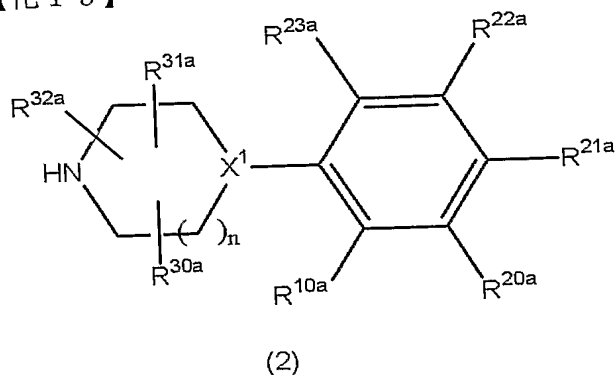
さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

#### 【0069】

(D 法)

#### 【0070】

## 【化15】



D法は、不活性溶剤中、化合物(2)に共役カルボニル化合物(6)をいわゆるマイケル付加反応し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物(1)を製造する方法である。

上記スキームにおいて、R10、R20、R21、R22、R23、R30、R31、R32、R40、X1およびnならびにR10a、R20a、R21a、R22a、R23a、R30a、R31aおよびR32aは前述のものと同意義である。また、Z1、Z2、Z3およびZ4は所望のR40を得るのに適した基である。なお、Z1、Z2、Z3およびZ4上に存在する置換基は保護されていてもよい。

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリンのようなアルコール類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N-メチルピロリドンのようなアミド類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類を挙げることができ、好適には、ハロゲン化炭化水素類(特にクロロホルム)ま



たはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、-30乃至150℃であり、好適には、0乃至120℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.5乃至48時間であり、好適には、0.5乃至24時間である。

本発明の化合物（1）は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

また、得られた化合物（1）のR10が置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基の場合には、A法中に前述した水素添加をすることにより、R10が対応の置換基を有していてもよいシクロヘキシル基である本発明の化合物（1）を得ることができる。

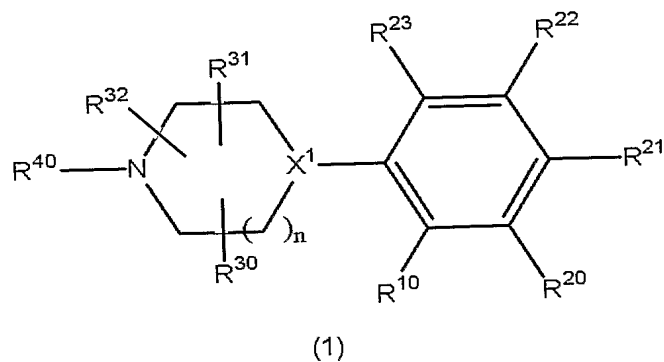
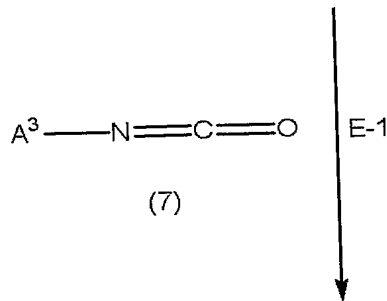
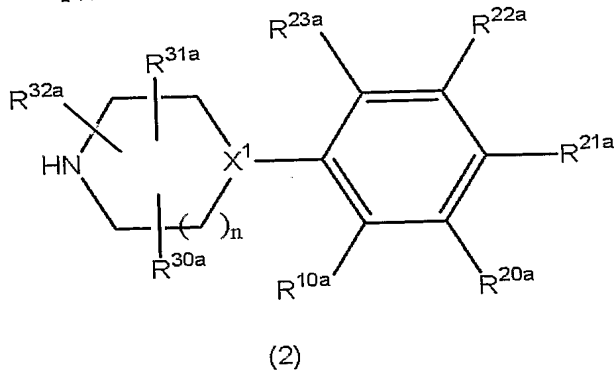
さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【0071】

(E法)

【0072】

【化 16】



E法は、不活性溶剤中、塩基の存在下または非存在下、化合物(2)にイソシアネート化合物(7)を反応し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物(1)を製造する方法である。

上記スキームにおいて、R10、R20、R21、R22、R23、R30、R31、R32、R40、X1およびnならびにR10a、R20a、R21a、R22a、R23a、R30a、R31aおよびR32aは前述のものと同意義である。また、A3は所望のR40を得るのに適した基である。なお、A3上に存在する置換基は保護されているもよい。

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類を挙げることができ、好適には、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフランである。

使用される塩基としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、N-メチルモルホリン、トリ

エチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類を挙げることができ、好適には、トリエチルアミンまたはピリジンである。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、-70乃至100℃である。反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、1乃至24時間である。

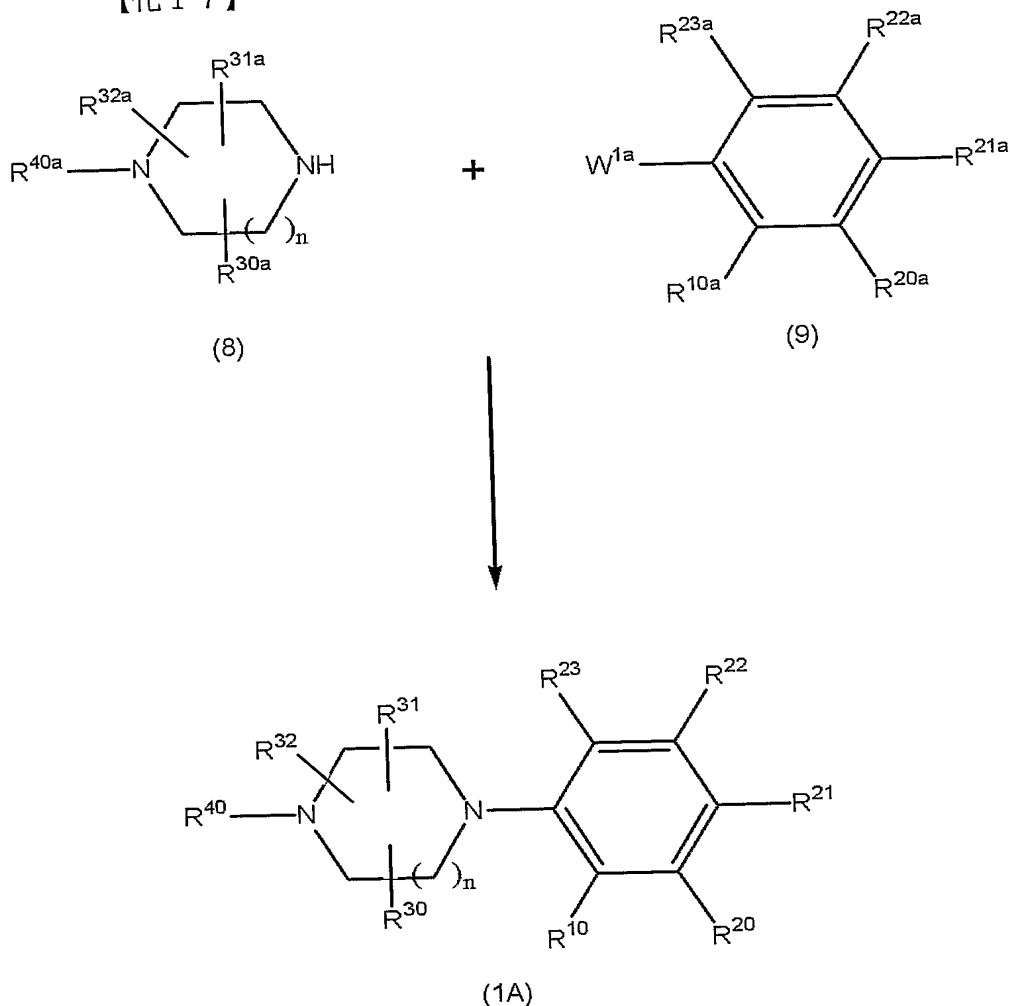
本発明の化合物(1)は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

また、得られた化合物(1)のR10が置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基の場合には、A法中に前述した水素添加をすることにより、R10が対応の置換基を有していてもよいシクロヘキシル基である本発明の化合物(1)を得ることができる。

さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【0073】  
(F法)  
【0074】

【化 17】



F法は、不活性溶剤中、パラジウム(0)触媒または銅触媒の存在下、塩基の存在下または非存在下、添加物の存在下または非存在下、不活性気体の雰囲気下または非雰囲気下、化合物(8)と化合物(9)とを反応(アミネーションまたはアミデーション)し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物(1A)(前記式(1)におけるX1が窒素原子の化合物)を製造する方法である。

上記スキームにおいて、R10、R20、R21、R22、R23、R30、R31、R32、R40およびnならびにR10a、R20a、R21a、R22a、R23a、R30a、R31aおよびR32aは前述のものと同意義である。また、W1aは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子あるいはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示す。

(パラジウム(0)触媒の存在下での反応)

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N-メチルピロリドンのようなアミド類、トルエン、ベンゼン、キシレン、メシチレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、メタノール、エタノール、n-ブタノール、イソブタノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノールのようなアルコール類、アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類、あるいはこれら溶剤の混合剤を挙げることができ、好適には、ジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンである。

使用されるパラジウム(0)触媒としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、ビス(トリ-*t*-ブチルホスフィン)パラジウム、パラジウム黒などであるか、

または、下記に示すパラジウム(0)前駆体となる各種パラジウム錯体および下記に示す各種配位子との組み合わせにより反応系中で生成するパラジウム(0)触媒である。

即ち、パラジウム(0)前駆体となる各種パラジウム錯体としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、酢酸パラジウム、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム、ジクロロビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリスシクロヘキシルホスフィン)パラジウムなどがあり、

配位子としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(BINAP)、9, 9-ジメチル-4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサントフェン(Xantphos)、トリ-*t*-ブチルホスフィン、トリ(4-メチルフェニル)ホスフィン、トリ-2-フリルホスフィン、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、トリシクロヘキシルホスフィン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(*N,N*-ジメチルアミノ)ビフェニル、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、ジ-*t*-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート、1, 3-ビス(2, 4, 6-トリメチルフェニル)イミダゾール-2-イリデンなどを挙げることができる。

使用される塩基としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、ナトリウム-*t*-ブトキシド、カリウム-*t*-ブトキシド、三リン酸ナトリウム、三リン酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸セシウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような無機塩基類またはトリエチルアミン、1, 8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン、1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類を挙げることができる。

使用される添加物としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、フッ化リチウム、フッ化ナトリウム、塩化リチウム、塩化ナトリウム、臭化リチウム、臭化ナトリウム、1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサオキサシクロオクタデカン(18-Crown-6)、1, 4, 7, 10, 13-ペンタオキサシクロペンタデカン(15-Crown-5)、フッ化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウムなどが挙げることができる。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、0乃至150℃であり、好適には20乃至110℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.1乃至100時間であり、好適には、0.5乃至48時間である。

反応を不活性気体の雰囲気下で実施する場合、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、アルゴンまたは窒素ガスである。

なお、上記方法を補完する文献としては、D.PrimらのTetrahedron (2002), 58, 2041. および、L.BuchwaldらのJ. Organomet. Chem. (1999), 576, 125. を挙げることができる。

(銅触媒の存在下での反応)

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、

ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N-メチルピロリドンのようなアミド類、トルエン、ベンゼン、キシレン、メシチレン、ニトロベンゼンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類、あるいはこれら溶剤の混合剤を挙げることができ、好適には、イソプロパノール、N-メチルピロリドン、トルエン、ジメチルホルムアミドである。

使用される銅触媒としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、銅（粉末）、塩化銅（I）、塩化銅（II）、沃化銅（I）、酸化銅（I）、酸化銅（II）、酢酸銅（II）、硫酸銅（II）五水和物、銅アセチルアセトナート（II）、チオシアン酸銅（I）などを挙げることができ、好適には銅（粉末）、塩化銅（I）である。

配位子としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、エチレングリコール、ジエチレングリコール、クレゾール、2, 6-ジメチルフェノール、1-ナフトール、2-ナフトール、エチレンジアミン、N, N'-ジメチルエチレンジアミン、ジイソプロピルアミンなどを挙げることができ、好適にはエチレングリコール、エチレンジアミンである。

使用される塩基としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、ナトリウムt-ブトキシド、カリウムt-ブトキシド、三リン酸カリウム、三リン酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウムのような無機塩基類またはカリウムビス（トリメチルシリル）アミドのような有機塩基類を挙げることができ、好適には炭酸カリウム、三リン酸カリウムである。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、0乃至250℃であり、好適には80乃至150℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.1乃至100時間であり、好適には、0.5乃至48時間である。反応を不活性気体の雰囲気下で実施する場合、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、アルゴンまたは窒素ガスである。

なお、上記方法を補完する文献としては、L. BuchwaldらのOrg. Lett. (2002), 4, 581. を挙げることができる。

本発明の化合物（1A）は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

また、得られた化合物（1A）のR10が置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基の場合には、A法中に前述した水素添加をすることにより、R10が対応の置換基を有していてもよいシクロヘキシル基である本発明の化合物（1A）を得ることができる。

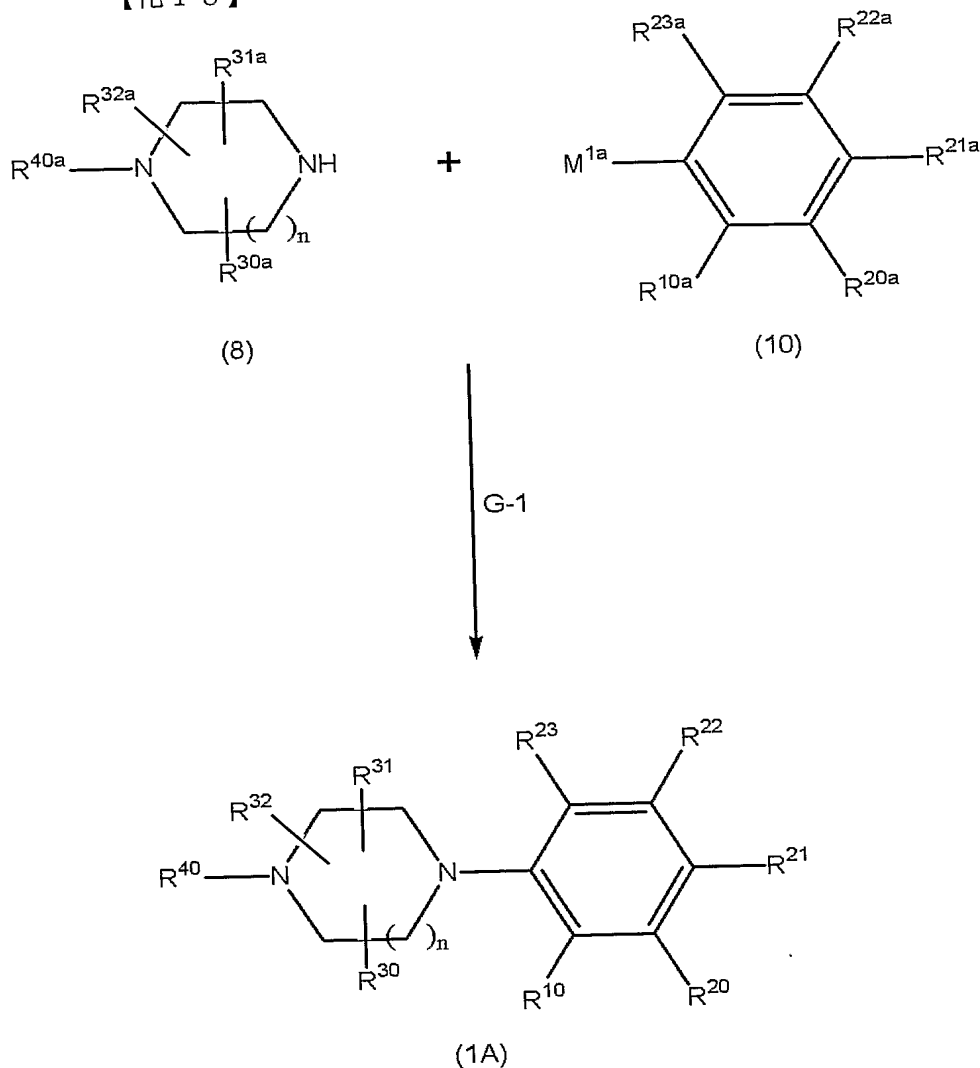
さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【0075】

(G法)

【0076】

【化 18】



G法は、不活性溶剤中、銅触媒の存在下、塩基の存在下、酸素の存在下または非存在下、化合物(8)と化合物(10)とを反応し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物(1A)(上記式(1)におけるX1が窒素原子の化合物)を製造する方法である。

上記スキームにおいて、 $R^{10}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{40}$ および $n$ ならびに $R^{10a}$ 、 $R^{20a}$ 、 $R^{21a}$ 、 $R^{22a}$ 、 $R^{23a}$ 、 $R^{30a}$ 、 $R^{31a}$ 、 $R^{32a}$ および $R^{40a}$ は前述のものと同意義である。また、 $M^{1a}$ は式-B(OH)<sub>2</sub>で示される基である。

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N-メチルピロリドンのようなアミド類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類またはジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類あるいはこれら溶剤の混合剤を挙げることができ、好適にはハロゲン化炭化水素類(特にジクロロメタン)である。

使用される銅触媒としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、酢酸銅(II)、酢酸銅(I)

I)、トリフルオロメタンスルホン酸銅(II)、銅イソブチレート(II)などを挙げることができる。好適には、酢酸銅(II)である。

使用される塩基としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、N-メチルモルホリン、または1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどの有機塩基類を挙げることができ、好適にはトリエチルアミンまたはピリジンである。

使用される反応促進のための添加物としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、モレキュラーシーブ、ピリジン-N-オキシド、または2,2,6,6-テトラメチルピペリジノオキシを挙げることができ、好適には、モレキュラーシーブ(特に4 Å)である。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、0乃至80℃であり、好適には、10乃至50℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、1乃至100時間であり、好適には、24乃至48時間である。

本発明の化合物(1A)は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

また、得られた化合物(1A)のR10が置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基の場合には、A法中に前述した水素添加をすることにより、R10が対応の置換基を有していてもよいシクロヘキシル基である本発明の化合物(1A)を得ることができる。

さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

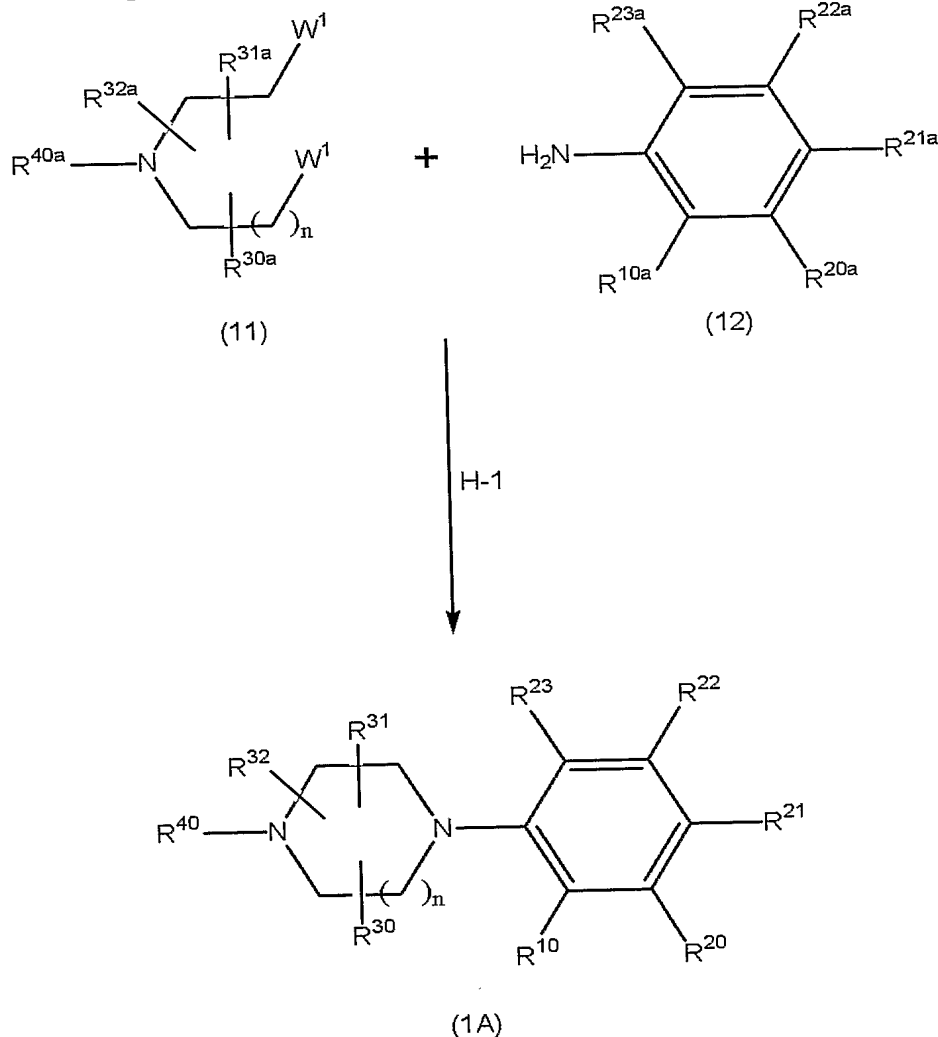
【0077】

(H法)

【0078】



【化 19】



H法は、不活性溶剤中または溶剤非存在下、不活性気体の雰囲気下または非雰囲気下、塩基の存在下または非存在下、添加物の存在下または非存在下、化合物(11)と化合物(12)とを反応し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物(1A)(上記式(1)におけるX1が窒素原子の化合物)を製造する方法である。

。上記スキームにおいて、 $R^{10}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{40}$ 、 $n$ および $W^1$ ならびに $R^{10a}$ 、 $R^{20a}$ 、 $R^{21a}$ 、 $R^{22a}$ 、 $R^{23a}$ 、 $R^{30a}$ 、 $R^{31a}$ 、 $R^{32a}$ および $R^{40a}$ は前述のものと同意義である。  
 使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、メタノール、エタノール、 $n$ -プロパノール、イソプロパノール、 $n$ -ブタノール、イソブタノール、 $t$ -ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類、ベンゼン、クロロベンゼン、1,2-ジクロロベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、 $N$ -メチルピロリドンのようなアミド類を挙げることができ、好適には、ブタノール、1,2-ジクロロベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドまたはヘキサメチルリン酸ト

リアミドである。

溶剤を使用しない場合、マイクロウェーブ反応装置を用いたり、アルミナやシリカゲルを担体にして反応させたりすることもできる。

反応を不活性気体の雰囲気下で実施する場合、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、アルゴンまたは窒素ガスである。

使用される塩基としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、DBU、DABCOのような有機塩基類もしくは炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムのような無機塩基類を挙げることができる。

使用される反応促進のための添加物としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムのようなヨウ化アルカリ金属類を挙げることができる。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、0乃至270℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.5乃至100時間である。

本発明の化合物(1A)は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

また、得られた化合物(1A)のR10が置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基の場合には、A法中に前述した水素添加をすることにより、R10が対応の置換基を有していてもよいシクロヘキシル基である本発明の化合物(1A)を得ることができる。

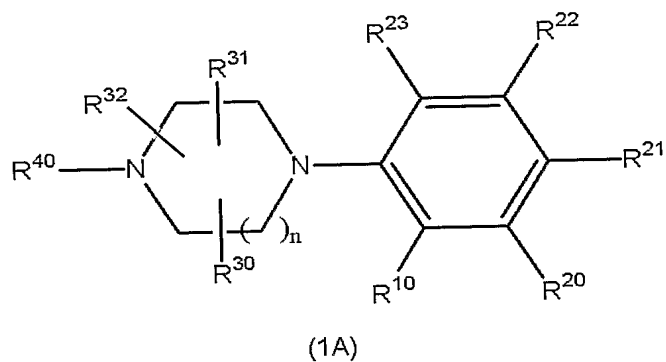
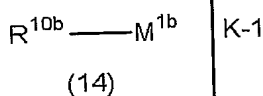
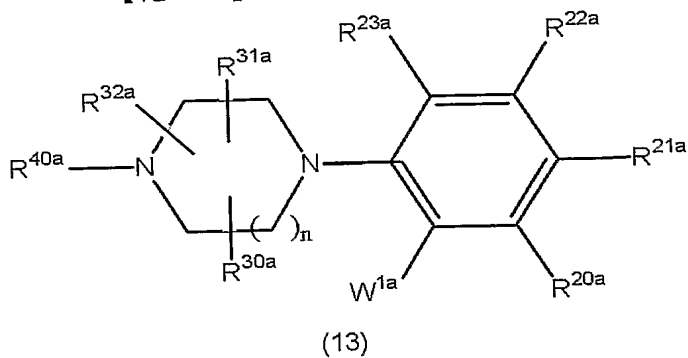
さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【0079】

(K法)

【0080】

## 【化 20】



K法は、不活性溶剤中、パラジウム（0）触媒の存在下、不活性気体の雰囲気下または非雰囲気下、塩基の存在下または非存在下、添加物の存在下または非存在下、化合物（13）にホウ素金属試薬（14）またはスズ金属試薬（14）を反応して（Suzuki反応またはStille反応）、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物（1A）（上記式（1）におけるX1が窒素原子の化合物）を製造する方法である。

上記スキームにおいて、R10、R20、R21、R22、R23、R30、R31、R32、R40、nおよびW1aならびにR20a、R21a、R22a、R23a、R30a、R31a、R32aおよびR40aは前述のものと同意義である。R10bは、置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基を示し、その置換基は、保護されていてもよい、R10の「置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基」について定義された置換基と同意義である。

また、M1bは式B（OE<sup>10c</sup>）<sub>2</sub>基または式Sn（E<sup>10b</sup>）<sub>3</sub>基を示す（式中、E<sup>10c</sup>はC1-6アルキル基または2つが一緒になって、メチル基で置換されていてもよいC2-3アルキレン基を示し、E<sup>10b</sup>はC1-6アルキル基を示す）。

本法は、M1bにより方法がことなる。

（Suzukiカップリング反応）

本法は、不活性溶剤中、パラジウム（0）触媒の存在下、塩基の存在下、添加物の存在下または非存在下、不活性気体の雰囲気下または非雰囲気下、化合物（13）と化合物（1

4) とを反応し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物(1A)(上記式(1)におけるX1が窒素原子の化合物)を製造する方法である。使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N-メチルピロリドンのようなアミド類、トルエン、ベンゼン、キシレン、メシチレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類、アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類、ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類もしくは水、またはこれら溶剤の混合剤を挙げることができ、好適には、ジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンもしくは水、またはこれらの混合溶剤である。

使用されるパラジウム(0)触媒としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)二パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム、パラジウム黒などであるか、

または、下記に示すパラジウム(0)前駆体となる各種パラジウム錯体および下記に示す各種配位子との組み合わせにより反応系中で生成するパラジウム(0)触媒である。

即ち、パラジウム(0)前駆体となる各種パラジウム錯体としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、酢酸パラジウム、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム、ジクロロビス(トリ-ortho-トリルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリスシクロヘキシルホスフィン)パラジウムなどがあり、

配位子としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、トリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリ(4-メチルフェニル)ホスフィン、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、トリシクロヘキシルホスフィン、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、ジ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレートなどを挙げることができる。

使用される塩基としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、三リン酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、水酸化バリウム、水酸化カリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウムのような無機塩基類、ナトリウムエトキシド、ナトリウム-tert-ブトキシド、のような金属アルコキシド類、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムのようなアルカリ金属類の酢酸塩またはトリエチルアミンのような有機塩基類を挙げることができる。

使用される添加物としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、塩化リチウム、塩化ナトリウム、臭化リチウム、臭化ナトリウム、臭化テトラブチルアンモニウムなどが挙げることができる。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、0乃至150℃であり、好適には20乃至120℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.5乃至100時間であり、好適には、0.5乃至48時間である。反応を不活性気体の雰囲気下で実施する場合、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、アルゴンまたは窒素ガスである。

なお、上記方法を補完する文献としては、S. P. StanforthのTetrahedron (1998), 54, 263.および、N. Miyaura, A. SuzukiのChem. Rev. (1995), 95, 2457を挙げることができる。

#### (Stilleカップリング反応)

本法は、不活性溶剤中、パラジウム(0)触媒の存在下、添加物の存在下または非存在下、不活性気体の雰囲気下または非雰囲気下、化合物(13)と化合物(14)とを反応し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物(1A)(上記式(1)におけるX1が窒素原子の化合物)を製造する方法である。

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N-メチルピロリドンのようなアミド類、トルエン、ベンゼン、キシレン、メシチレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類あるいはこれら溶剤の混合剤を挙げることができ、好適には、ジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンである。

使用されるパラジウム(0)触媒としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)二パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、ビス(トリ-*n*-ブチルホスフィン)パラジウム、パラジウム黒などであるか、

または、下記に示すパラジウム(0)前駆体となる各種パラジウム錯体および下記に示す各種配位子との組み合わせにより反応系中で生成するパラジウム(0)触媒である。

即ち、パラジウム(0)前駆体となる各種パラジウム錯体としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、酢酸パラジウム、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム、ジクロロビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム、ジクロロビス(トリスシクロヘキシルホスフィン)パラジウムなどがあり、

配位子としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、トリフェニルホスフィン、トリ-*n*-ブチルホスフィン、トリ(4-メチルフェニル)ホスフィン、2-(ジ-*n*-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ-2-フリルホスフィン、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、ジ-*n*-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート、トリフェニルアルシンなどを挙げることができる。

使用される添加物としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、フッ化セシウム、フッ化カリウム、塩化リチウム、臭化リチウム、臭化ナトリウム、フッ化テトラブチルアンモニウム、ヨウ化銅、酸化銅、塩化亜鉛などを挙げることができる。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、0乃至150℃であり、好適には20乃至110℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.1乃至100時間であり、好適には、0.5乃至48時間である。

反応を不活性気体の雰囲気下で実施する場合、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、アルゴンまたは窒素ガスである。

なお、上記方法を補完する文献としては、S. P. StanforthのTetrahedron (1998), 54, 263.および、J. K. StilleのAngew. Chem. Int. Ed. Engl. (1986), 25, 508を挙げることができる。

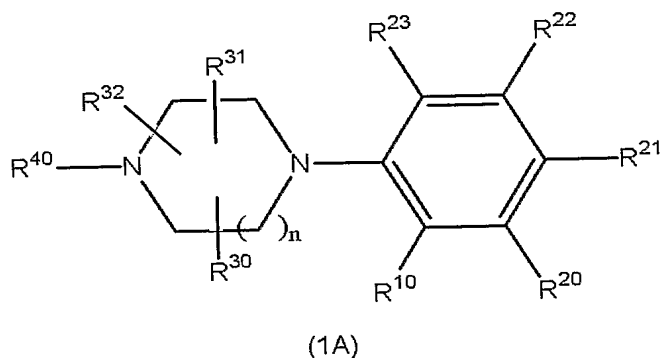
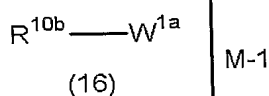
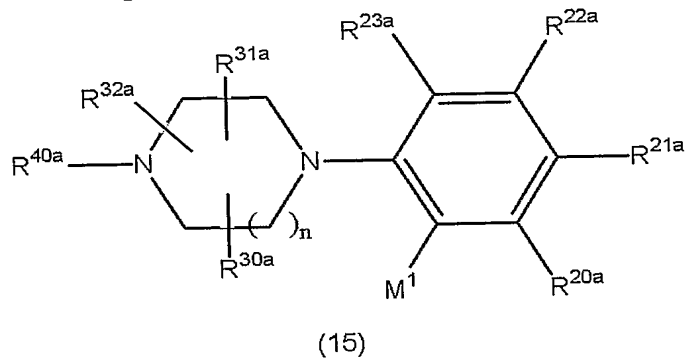
本発明の化合物（1 A）は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

また、得られた化合物（1 A）の R 1 0 が置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基の場合には、A 法中に前述した水素添加をすることにより、R 1 0 が対応の置換基を有していてもよいシクロヘキシル基である本発明の化合物（1 A）を得ることができる。

さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【0 0 8 1】  
(M法)  
【0 0 8 2】

## 【化 2 1】



M法は、不活性溶剤中、パラジウム(0)触媒の存在下、不活性気体の雰囲気下または非雰囲気下、塩基の存在下または非存在下、添加物の存在下または非存在下、化合物(16)にホウ素金属試薬(15)またはスズ金属試薬(15)を反応して(Suzuki反応またはStille反応)、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物(1A)(上記式(1)におけるX1が窒素原子の化合物)を製造する方法である。

上記スキームにおいて、R10、R20、R21、R22、R23、R30、R31、R32、R40、nおよびW1aならびにR20a、R21a、R22a、R23a、R30a、R31a、R32aおよびR40aは前述のものと同意義である。R10bは前述のものと同意義である。

また、M1は式B(OE<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>基または式Sn(E<sup>10b</sup>)<sub>3</sub>基を示す(式中、E<sup>10a</sup>は水素原子、C1-6アルキル基または2つが一緒になって、メチル基で置換されていてもよいC2-3アルキレン基を示し、E<sup>10b</sup>はC1-6アルキル基を示す)。

なお、本方法は前述のK法に準じて行うことができる。

本発明の化合物(1A)は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

また、得られた化合物(1A)のR10が置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基の場合には、A法中に前述した水素添加をすることにより、R10が対応の置換基を有していてもよいシクロヘキシル基である本発明の化合物(1A)を得ることができる。

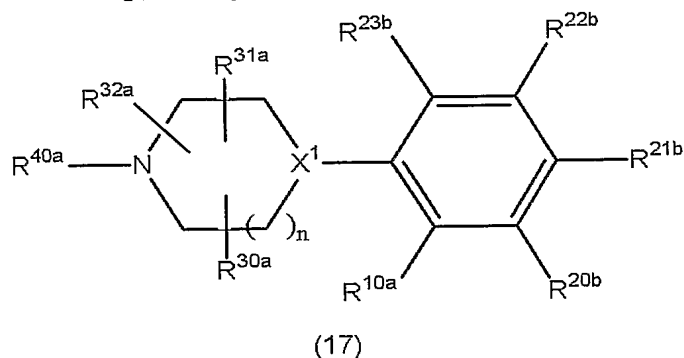
さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。な

お、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

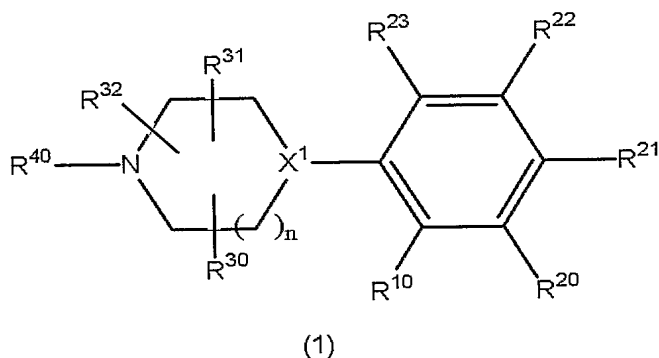
【 0 0 8 3 】  
(N法)  
【 0 0 8 4 】



## 【化 2 2】



N-1



N法は、不活性溶剤中、添加物の存在下または非存在下、不活性気体の存在下または非存在下、化合物（17）にハロゲン化試薬を反応し、R10aが結合するベンゼン環上がハロゲン化された化合物を得（N-1-1工程）、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物（1）を製造する方法であるか、あるいは（N-1-1工程）について、遷移金属触媒存在下、不活性溶剤中、添加物の存在下または非存在下、不活性気体の存在下または非存在下、そのハロゲン化合物に所望の置換基を導入しうる化合物またはその反応性誘導体を反応し（N-1-2工程）、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物（1）を製造する方法である。

上記スキームにおいて、R10、R20、R21、R22、R23、R30、R31、R32、R40、nおよびX1ならびにR10a、R30a、R31a、R32aおよびR40aは前述のものと同意義である。また、R20b、R21b、R22bおよびR23bは少なくとも一つが水素原子であり、残りがR20a、R21a、R22aおよびR23aにそれぞれ対応する基を示す。

（N-1-1工程）

ハロゲン化の工程である。

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、メタノール、エタノール、n-プロパノール

ール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類、酢酸などの有機酸を挙げることができ、好適には、アルコール類（特にメタノール）である。

使用されるハロゲン化試薬としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、塩素（ $\text{Cl}_2$ ）、臭素（ $\text{Br}_2$ ）、ヨウ素（ $\text{I}_2$ ）、*N*-クロロコハク酸イミド、*N*-ブromoコハク酸イミド、*N*-ヨウドコハク酸イミド、一塩化ヨウ素、塩化チオニルであり、好適には、塩素、臭素、ヨウ素である。

使用される添加物としては、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムのようなアルカリ金属類の酢酸塩を挙げることができ、好適には、酢酸ナトリウムである。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、 $-20$ 乃至 $100^\circ\text{C}$ であり、好適には、 $20$ 乃至 $50^\circ\text{C}$ である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、 $0.25$ 乃至 $48$ 時間であり、好適には、 $12$ 乃至 $24$ 時間である。

本発明の化合物（1）は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

また、得られた化合物（1）の $\text{R}10$ が置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基の場合には、A法中に前述した水素添加を、導入したハロゲン原子が還元されずに残る反応条件を選択し実施することにより、 $\text{R}10$ が対応の置換基を有していてもよいシクロヘキシル基である本発明の化合物（1）を得ることができる。

さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

#### （N-1-2工程）

N-1-1行程で得られるハロゲン化合物を、遷移金属触媒の存在下、所望の置換基を有す化合物に変換し、得られる化合物の保護基を所望により後述する方法を用いて除去することにより、本発明の化合物（1）を製造する工程である。

N-1-1行程で得られるようなアリールハロゲン化合物は、パラジウム、銅、ニッケル、ジルコニウム等の遷移金属類またはそれら金属類と配位子との組み合わせによる触媒存在下、所望の置換基を導入しうる化合物またはその反応性誘導体と様々なクロスカップリング反応することができる。その結合反応様式は、炭素原子-炭素原子結合、炭素原子-窒素原子結合、または炭素原子-酸素原子結合など多岐にわたる。F法およびK法もこれら反応例の一部であるが、さらに本工程を補完する文献としては、John F. Hartwig; *Angew. Chem. Int. Ed.*; (1998), 37, 2046.、Steven P. Nolan, et al.; *Org. Lett.* (2001), 3, 10, 1511.、Stephen L. Buchwald and Gregory C. Fu, et al.; *Org. Lett.* (2000), 2, 12, 1729.、Stephen P. Stanforth; *Tetrahedron* (1998), 54, 263.、Karen, E. et al.; *J. A. C. S.* (2001), 123, 10770.、Stephen L. Buchwald, et al.; *J. A. C. S.* (1999), 121, 4369.、D. M. Tschaen and R. Desmond, et al.; *Synth. Comm.* (1994), 24, 6, 887.、John F. Hartwig, et al.; *J. A. C. S.* (2001), 123, 8410.、Gregory C. Fu, et al.; *Org. Lett.* (2001), 3, 26, 4295.、Damien Prim, et al.; *Tetrahedron* (2002), 58, 2041. を挙げることができる。

例えば、炭素原子-窒素原子結合反応で、モルホリンを置換基として導入したい場合には、以下のようにして行うことができる。

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランのようなエーテル類、ジメチルホルムアミドのようなアミド類を挙げることができ、好適には、キシレンである。

使用される添加物としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、酢酸パラジウム (I I) のようなパラジウム触媒と、カリウム  $t$ -ブトキシドおよびナトリウム  $t$ -ブトキシド、炭酸セシウムのような塩基類と、2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル、トリ- $t$ -ブチルホスホニウムテトラフルオロボレートのようなホスフィン類とから、適宜選択することができ、好適には、酢酸パラジウム (I I)、ナトリウム  $t$ -ブトキシドおよびトリ- $t$ -ブチルホスホニウムテトラフルオロボレートの組み合わせである。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、50乃至200℃であり、好適には、70乃至150℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.5乃至48時間であり、好適には、2乃至6時間である。

本発明の化合物 (1) は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

また、得られた化合物 (1) のR10が置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基の場合には、A法中に前述した水素添加をすることにより、R10が対応の置換基を有していてもよいシクロヘキシル基である本発明の化合物 (1) を得ることができる。

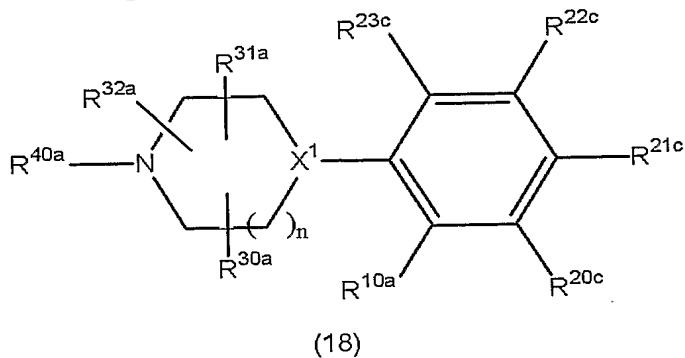
さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【0085】

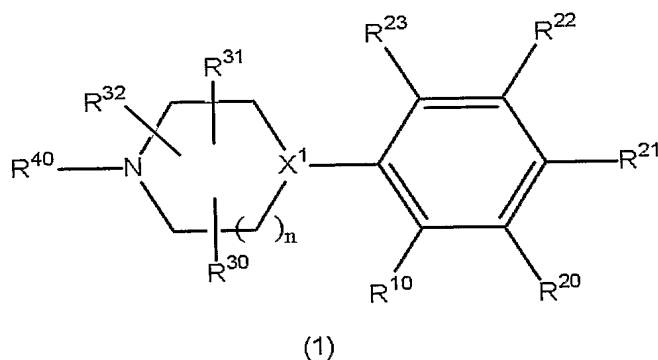
(P法)

【0086】

## 【化 2 3】



P-1



P法は、不活性溶剤中、化合物(18)にトリフルオロメタンスルホニル化剤を反応し、フェノール性水酸基がトリフルオロメタンスルホニル化された化合物を得(P-1-1工程)、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物(1)を製造する方法であるか、あるいは(P-1-1工程)について、そのフェノールトリフラート化合物に所望の置換基を導入しうる化合物またはその反応性誘導体を反応し(P-1-2工程)、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物(1)を製造する方法である。

本方法は、R10aが結合するベンゼン環上にフェノール性水酸基が存在する場合に実施できる。

上記スキームにおいて、R10、R20、R21、R22、R23、R30、R31、R32、R40、nおよびX1ならびにR10a、R30a、R31a、R32aおよびR40aは前述のものと同意義である。また、R20c、R21c、R22cおよびR23cは、いずれか一つがフェノール性水酸基であり、残りがR20a、R21a、R22aおよびR23aにそれぞれ対応する基を示す。

(P-1-1工程)

本工程は、前述するA法またはB法に記載のsulfonylation法に準じて行うことができる。

本発明の化合物(1)は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

また、得られた化合物 (1) の R 1 0 が置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基の場合には、A 法中に前述した水素添加をすることにより、R 1 0 が対応の置換基を有していてもよいシクロヘキシル基である本発明の化合物 (1) を得ることができる。

さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

(P-1-2 工程)

P-1-1 工程で得られる化合物のトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を所望の置換基に変換する工程である。

本工程は、前述の N-1-2 法に準じて行うことができる。また、さらに本方法を補完する文献としては、Kurt Ritter; Synthesis, (1993), 735. である。

本発明の化合物 (1) は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

また、得られた化合物 (1) の R 1 0 が置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基の場合には、A 法中に前述した水素添加をすることにより、R 1 0 が対応の置換基を有していてもよいシクロヘキシル基である本発明の化合物 (1) を得ることができる。

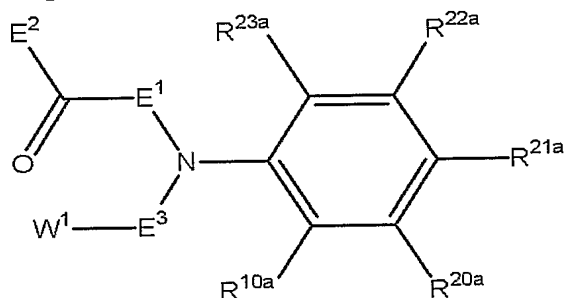
さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【0087】

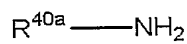
(Q 法)

【0088】

## 【化 2 4】

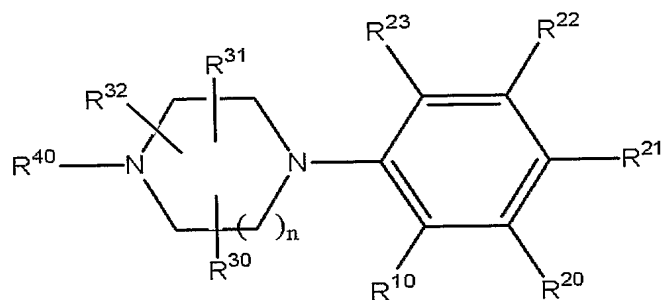


(19)



(20)

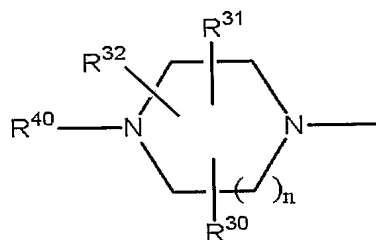
Q-1



(1A)

Q法は、不活性溶剤中、還元剤の存在下、酸の存在下または非存在下、添加物の存在下化合物(19)と化合物(20)とを反応し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物(1A)(上記式(1)におけるX1が窒素原子の化合物)を製造する方法である。

上記スキームにおいて、 $R^{10}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{40}$ 、 $n$ および $W^1$ ならびに $R^{10a}$ 、 $R^{20a}$ 、 $R^{21a}$ 、 $R^{22a}$ 、 $R^{23a}$ および $R^{40a}$ は前述のものと同意義である。また、 $E^1$ 、 $E^2$ および $E^3$ は所望する式



基を得るのに適した基である。なお、 $E^1$ 、 $E^2$ または $E^3$ 上に存在する置換基は保護されていてもよい。

なお、本方法は、前述したC法に準じて行うことができる。

本発明の化合物(1A)は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

また、得られた化合物（1 A）の R 1 0 が置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基の場合には、A 法中に前述した水素添加をすることにより、R 1 0 が対応の置換基を有していてもよいシクロヘキシル基である本発明の化合物（1 A）を得ることができる。

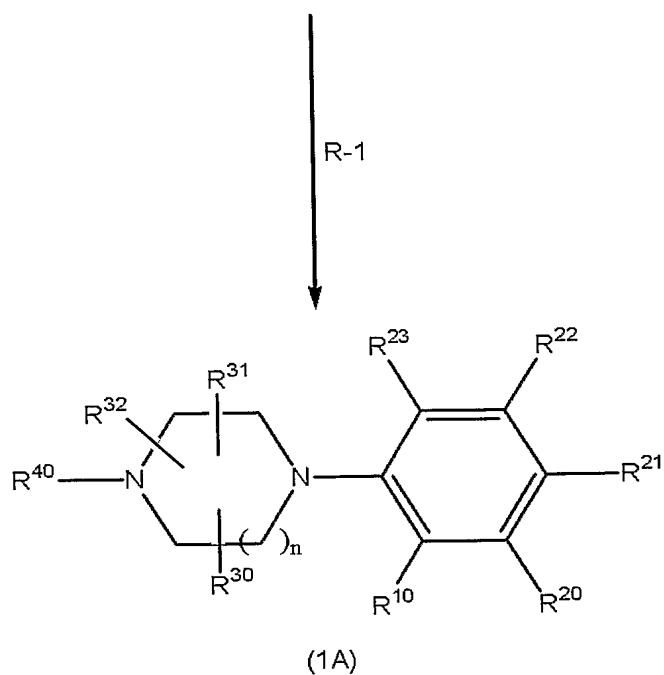
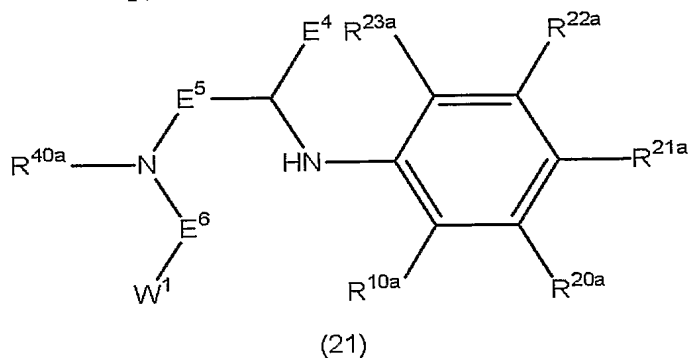
さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【0 0 8 9】

(R 法)

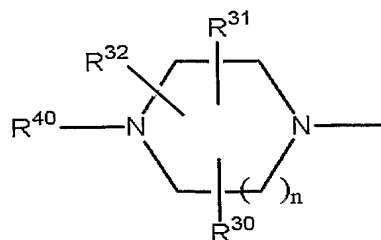
【0 0 9 0】

## 【化 25】



R法は、不活性溶剤中、化合物(21)に塩基を反応して、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物(1A)(上記式(1)におけるX1が窒素原子の化合物)を製造する方法である。

上記スキームにおいて、R10、R20、R21、R22、R23、R30、R31、R32、R40、nおよびW1ならびにR10a、R20a、R21a、R22a、R23aおよびR40aは前述のものと同意義である。また、E4、E5およびE6は所望する式



基を得るのに適した基である。なお、E4、E5またはE6上に存在する置換基が保護されていてもよい。

なお、本方法は、前述のA法に準じて行うことができる。

本発明の化合物(1A)は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

また、得られた化合物(1A)のR10が置換基を有していてもよいシクロヘキセニル



基の場合には、A法中に前述した水素添加をすることにより、R10が対応の置換基を有していてもよいシクロヘキシル基である本発明の化合物(1A)を得ることができる。

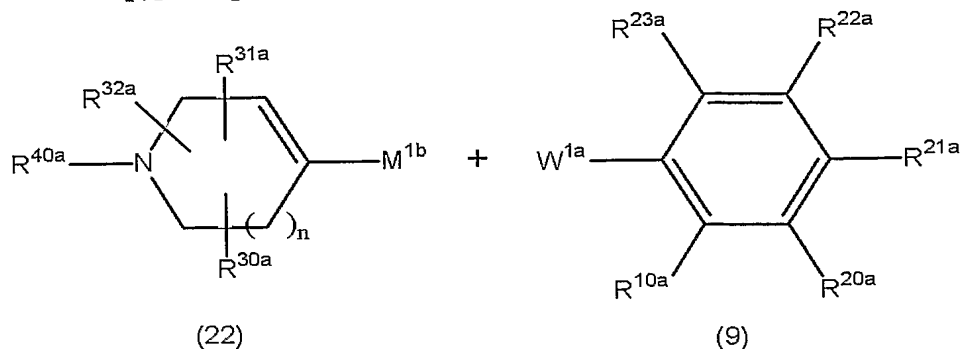
さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【0091】

(S法)

【0092】

## 【化 26】



S法は、不活性溶剤中、パラジウム(0)触媒、化合物(22)と化合物(9)とを反応し、ついで、水素添加し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物(1B)（上記式(1)におけるX1が式-CH-基の化合物）を製造する方法である。

上記スキームにおいて、R10、R20、R21、R22、R23、R30、R31、R32、R40、n、W1aおよびM1bならびにR10a、R20a、R21a、R22a、R23a、R30a、R31a、R32aおよびR40aは前述のものと同意義である。

なお、本方法は、前述のK法、続いてA法中に前述した水素添加反応に準じて行うことができる。

本発明の化合物(1B)は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

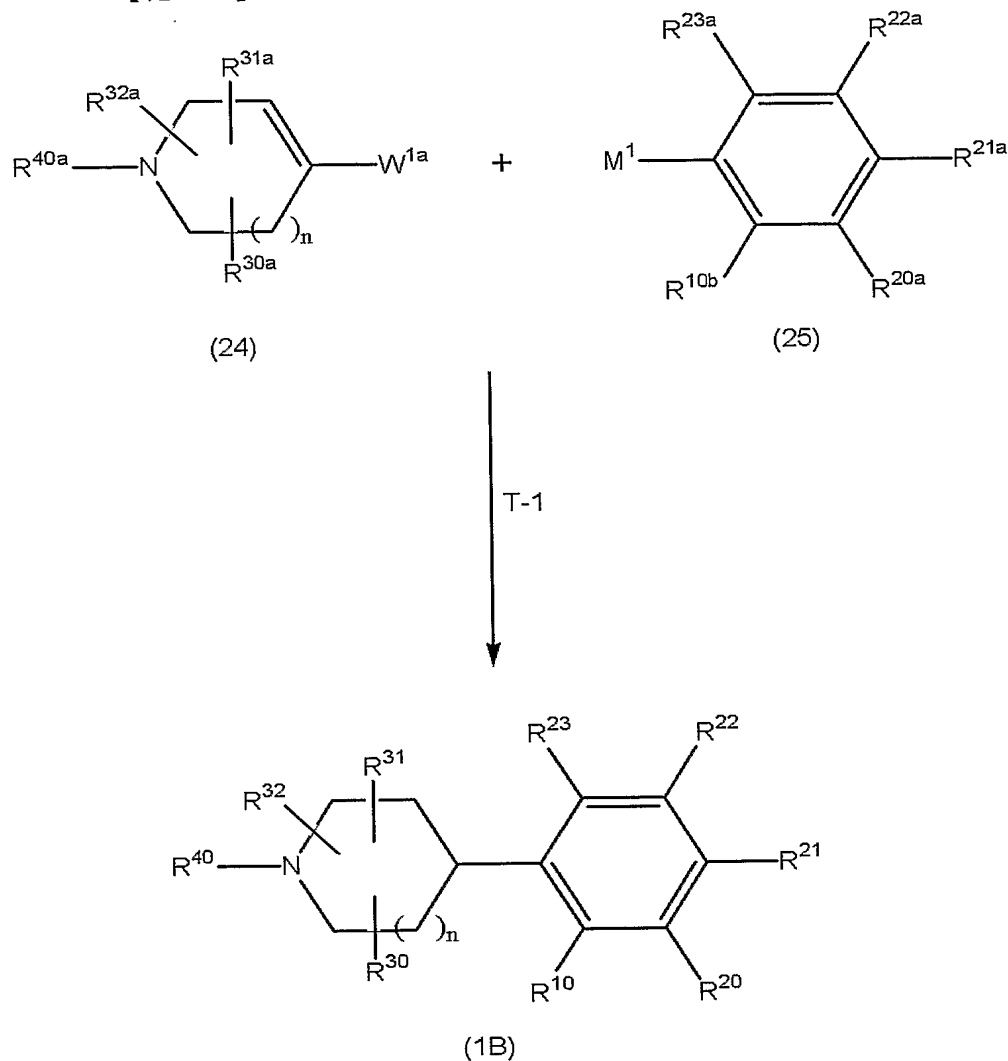
また、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と、化合物(22)と化合物(9)を反応させた後の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【0093】

(T法)

【0094】

【化 27】



T法は、不活性溶剤中、パラジウム(0)触媒の存在下、化合物(24)と化合物(25)とを反応し、ついで、水素添加し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物(1B)(上記式(1)におけるX1が式-CH-基の化合物)を製造する方法である。

上記スキームにおいて、R<sup>10</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>40</sup>、n、W<sup>1a</sup>およびM<sup>1</sup>ならびにR<sup>10b</sup>、R<sup>20a</sup>、R<sup>21a</sup>、R<sup>22a</sup>、R<sup>23a</sup>、R<sup>30a</sup>、R<sup>31a</sup>、R<sup>32a</sup>およびR<sup>40a</sup>は前述のものと同意義である。

本方法は、前述のK法、続いてA法中に前述した水素添加反応に準じて行うことができる。

本発明の化合物(1B)は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

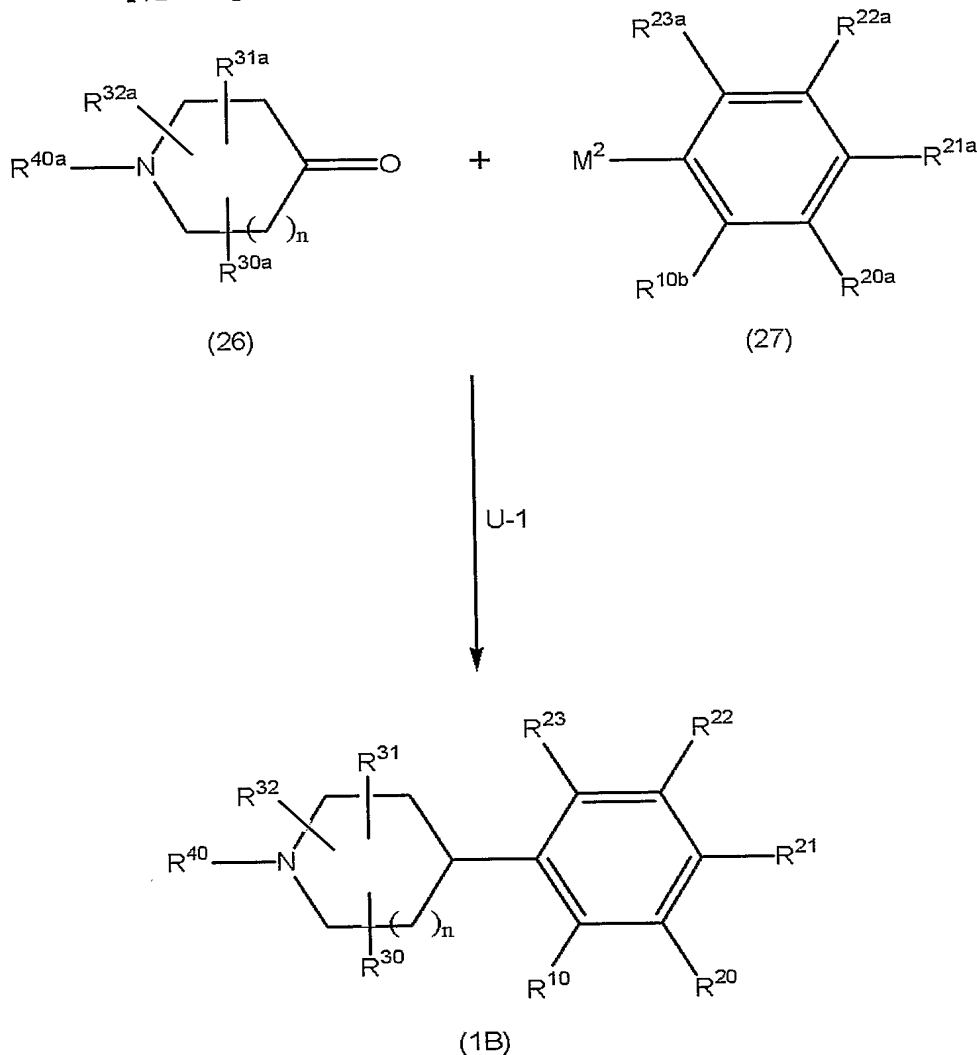
また、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と、化合物(24)と化合物(25)を反応させた後の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【0095】

(U法)

【0096】

## 【化 28】



U法は、不活性溶剤中、化合物(26)と化合物(27)(すなわち、リチウム試薬またはグリニャール試薬)とを反応し付加体を得(U-1-1工程)、ついで、得られる付加体化合物のベンジル位の水酸基を還元し(U-1-2工程)、さらに、保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物(1B)(上記式(1)におけるX1が式-CH-基の化合物)を製造する方法である。

上記スキームにおいて、 $R^{10}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{40}$ および $n$ ならびに $R^{10b}$ 、 $R^{20a}$ 、 $R^{21a}$ 、 $R^{22a}$ 、 $R^{23a}$ 、 $R^{30a}$ 、 $R^{31a}$ 、 $R^{32a}$ および $R^{40a}$ は前述のものと同意義である。また、 $M^2$ はリチウムまたはマグネシウムハライド(特にマグネシウムブロミド)である。

## (U-1-1工程)

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類を挙げることができ、好適には、テトラヒドロフランである。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、 $-80$ 乃至 $30^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、 $0.25$ 乃至 $6$ 時間である。

## (U-1-2工程)

本工程は、上記A法中で記載した水素添加法に準じて行う還元法により、または以下に記

載するトリアルキルシリルヒドリドによる還元法により行うことができるが、特にこれら方法に限定されるものではない。

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、トリアルキルシリルヒドリドによる還元反応の場合にはクロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）を挙げることができる。

使用される還元剤としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、トリエチルシリルヒドリド、トリイソプロピルシリルヒドリドのようなトリアルキルシリルヒドリド類を挙げることができるが、好適には、にトリエチルシリルヒドリドである。

使用される添加物としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、トリフルオロ酢酸のようなハロ置換酢酸類、三フッ化ほう素のようなルイス酸類を挙げることができる。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、-70乃至50℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.5乃至24時間である。

本発明の化合物(1B)は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

また、得られた化合物(1B)のR10が置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基の場合には、A法中に前述した水素添加をすることにより、R10が対応の置換基を有していてもよいシクロヘキシル基である本発明の化合物(1B)を得ることができる。

さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

#### 【0097】

保護基の除去はその種類によって異なるが、一般に有機合成化学の技術において周知の方法、例えば、T.W.Greene, (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley & Sons; J.F.W.McOmis, (Protective Groups in Organic Chemistry), Plenum Pressに記載の方法により以下のように行うことができる。

アミノ基の保護基が、例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、または*t*-ブチルジフェニルシリルのような置換されてもよいシリル基である場合には、通常、弗化テトラブチルアンモニウム、弗化水素酸、弗化水素酸-ピリジン、弗化カリウムのような弗素アニオンを生成する化合物で処理することにより除去される。

上記反応に使用される不活性溶媒は、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類が好適である。

反応温度及び反応時間は、特に限定はないが、通常、反応温度は、0℃乃至50℃であり、反応時間は、10時間乃至18時間である。

アミノ基の保護基が、置換されてもよい脂肪族アシル基、置換されてもよい芳香族アシル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基又はシッフ塩基を形成する置換されたメチレン基である場合には、水性溶媒の存在下に、酸又は塩基で処理することにより除去することができる。

上記反応に使用される酸は、通常、上記アミノ基の保護基を除去する際に使用される酸であれば特に限定はないが、例えば、臭化水素酸、塩酸、硫酸、過塩素酸、燐酸又は硝酸のような無機酸、あるいはトリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸であり、好適には、塩酸またはトリフルオロ酢酸である。

上記反応に使用される塩基は、通常、上記アミノ基の保護基を除去する際に使用される塩基であれば特に限定はないが、好適には、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウ

ムのようなアルカリ金属炭酸塩類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシドのような金属アルコキシド類；又はアンモニア水、濃アンモニア-メタノールのようなアンモニア類である。

上記反応に使用される溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；水；又は水と上記有機溶媒との混合溶媒であり、好適には、アルコール類（最も好適には、エタノール）である。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、溶媒及び使用される酸若しくは塩基等により異なり特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常、反応温度は、0℃乃至150℃であり、反応時間は、1時間乃至10時間である。

アミノ基の保護基が、置換されてもよいアラルキル基又は置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中、還元剤と接触させることにより（好適には、触媒下、常温にて接触還元）除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

接触還元による除去に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；酢酸のような有機酸類；水；又は上記溶媒と水との混合溶媒であり、好適には、アルコール類、エーテル類、有機酸類又は水（最も好適には、アルコール類又は有機酸類）である。

接触還元による除去に使用される触媒は、好適には、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、酸化白金、白金-黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムが用いられる。

圧力は、特に限定はないが、通常、1乃至10気圧で行なわれる。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、不活性溶媒等により異なるが、通常、反応温度は、0℃乃至100℃であり、反応時間は、5分間乃至24時間である。

酸化による除去において使用される不活性溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好適には、含水有機溶媒である。このような有機溶媒は、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトンのようなケトン類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；又はジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類であり、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類又はスルホキシド類（最も好適には、ハロゲン化炭化水素類又はスルホキシド類）である。

上記反応に使用される酸化剤は、上記アミノ基の保護基を除去する際に使用される酸化剤であれば特に限定はないが、好適には、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレート（CAN）又は2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン（DDQ）である。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、酸化剤、溶媒等により異なるが、通常、反応温

度は、0℃乃至150℃であり、反応時間は、10分間乃至24時間である。

また、アミノ基の保護基が置換されてもよいアルキル基である場合には、酸または塩基を用いて保護基を除去することもできる。

上記反応に使用される酸は、上記アミノ基の保護基である置換されてもよいアルキル基を除去する際に使用される酸であれば特に限定はないが、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、燐酸のような無機酸；酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸等のプレンステッド酸；塩化亜鉛、四塩化スズ、ボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなルイス酸；又は酸性イオン交換樹脂であり、好適には、無機酸又は有機酸（最も好適には、塩酸、酢酸又はトリフルオロ酢酸）である。

上記反応に使用される塩基は、通常、上記アミノ基の保護基である置換されてもよいアルキル基を除去する際に使用される塩基であれば特に限定はないが、好適には、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシドのような金属アルコキシド類；又はアンモニア水、濃アンモニア-メタノールのようなアンモニア類である。

上記前段の反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；水；又は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、エーテル類、アルコール類又は水（最も好適には、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エタノール又は水）である。

反応温度は、原料化合物、使用される酸、溶媒等により異なるが、通常、-20℃乃至沸点温度（好適には、0℃乃至100℃）である。

反応時間は、原料化合物、使用される酸、不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至48時間（好適には、30分間乃至20時間）である。

アミノ基の保護基が置換されてもよいアルケニルオキシカルボニル基である場合は、通常、アミノ基の保護基が前記の置換されてもよい脂肪族アシル基、置換されてもよい芳香族アシル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基又はシッフ塩基を形成する置換されたメチレン基である場合の除去反応の条件と同様にして、酸または塩基で処理することにより行われる。

尚、アリルオキシカルボニル基の場合は、特に、パラジウム、及びトリフェニルホスフィン若しくはニッケルテトラカルボニルを使用して除去する方法が簡便で、副反応が少なく実施することができる。

アミノ基の保護基が置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基または置換されてもよいスルホニル基である場合は、通常、アミノ基の保護基が前記の脂肪族アシル基、芳香族アシル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基又はシッフ塩基を形成する置換されたメチレン基である場合の除去反応の条件と同様にして、酸または塩基で処理することにより行われる。

水酸基の保護基が、例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、または*t*-ブチルジフェニルシリルのような置換さ

れてもよいシリル基である場合は、通常、弗化テトラブチルアンモニウム、弗化水素酸、弗化水素酸-ピリジン又は弗化カリウムのような弗素アニオンを生成する化合物で処理するか或いは塩酸、臭化水素酸、硫酸若しくは過塩素酸、燐酸のような無機酸又は酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸若しくはトリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸で処理することにより除去できる。

尚、弗素アニオンにより除去する場合に、蟻酸、酢酸又はプロピオン酸のような有機酸を加えることによって、反応が促進することがある。

上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、好適には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；酢酸のような有機酸；水；又は上記溶媒の混合溶媒である。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、不活性溶媒等により異なるが、通常、反応温度は、0℃乃至100℃（好適には、10℃乃至50℃）であり、反応時間は、1時間乃至24時間である。

水酸基の保護基が、置換されてもよいアラルキル基又は置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中、還元剤と接触させることにより（好適には、触媒下、常温にて接触還元）除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

接触還元による除去に使用される不活性溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；蟻酸、酢酸のような脂肪酸類；水；又は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、アルコール類（最も好適には、メタノール又はエタノール）である。

接触還元による除去に使用される触媒は、上記水酸基の保護基を接触還元によって除去する際に使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、パラジウム-炭素、パラジウム-黒、ラネーニッケル、酸化白金、白金-黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム又はパラジウム-硫酸バリウムであり、好適には、パラジウム-炭素である。

圧力は、特に限定はないが、通常、1乃至10気圧で行なわれる。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、不活性溶媒等により異なるが、通常、反応温度は、0℃乃至100℃（好適には、20℃乃至70℃）であり、反応時間は、5分間乃至48時間（好適には、1時間乃至24時間）である。

酸化による除去において使用される不活性溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好適には、含水有機溶媒であり、例えば、アセトンのようなケトン類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；又はジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類である。

上記反応に使用される酸化剤は、上記水酸基の保護基を除去する際に使用される酸化剤であれば特に限定はないが、好適には、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレート（CAN）又は2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベン



ゾキノン (DDQ) が用いられる。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、酸化剤、不活性溶媒等により異なるが、通常、反応温度は、0℃乃至150℃であり、反応時間は、10分間乃至24時間である。

また、液体アンモニア中若しくはメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類中において、-78℃乃至0℃で、金属リチウム、金属ナトリウムのようなアルカリ金属類を作用させることによって除去できる。

更に、不活性溶媒中、塩化アルミニウム-沃化ナトリウム又はトリメチルシリルイオダイドのようなアルキルシリルハライド類を用いて除去することができる。

上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好適には、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；又は上記溶媒の混合溶媒である。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、不活性溶媒等により異なるが、通常、反応温度は、0℃乃至50℃であり、反応時間は、5分間乃至72時間である。

水酸基の保護基が、脂肪族アシル基、芳香族アシル基又は置換されてもよいアルコキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中、塩基で処理することにより除去される。

上記反応に使用される塩基は、上記水酸基の保護基を除去する際に使用される塩基であれば特に限定はないが、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシドのような金属アルコキシド類；又はアンモニア水、濃アンモニア-メタノールのようなアンモニア類であり、好適には、アルカリ金属水酸化物類、金属アルコキシド類又はアンモニア類（最も好適には、アルカリ金属水酸化物類又は金属アルコキシド類）である。

上記反応に使用される不活性溶媒は、通常の加水分解反応に使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；水；又は上記溶媒の混合溶媒が好適である。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、使用される塩基、不活性溶媒等により異なるが、副反応を抑制するために、通常、反応温度は、-20℃乃至150℃であり、反応時間は、1時間乃至10時間である。

水酸基の保護基が、置換されてもよいアルコキシメチル基、置換されてもよいアルキルチオメチル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチオフラニル基又は1-エトキシエチル基のような置換されてもよいエチル基である場合には、通常、不活性溶媒中、酸で処理することにより除去される。

上記反応に使用される酸は、上記水酸基の保護基を除去する際に使用される酸であれば特に限定はないが、通常、ブレンステッド酸又はルイス酸として使用されるものを挙げることができ、好適には、塩化水素；塩酸、硫酸、硝酸のような無機酸；又は酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸のような有機酸等のブレンステッド酸；三弗化ホウ素のようなルイス酸であり、ダウエックス50Wのような強酸性の陽イオン交換樹脂も使用することができる。

上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホ

ルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；水；又は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、エーテル類又はアルコール類（最も好適には、テトラヒドロフラン又はメタノール）である。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、使用される酸、不活性溶媒等により異なるが、通常、反応温度は、 $-10^{\circ}\text{C}$ 乃至 $200^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ ）であり、反応時間は、5分間乃至48時間（好適には、30分間乃至10時間）である。

水酸基の保護基が、置換されてもよいアルケニルオキシカルボニル基、または置換されてもよいスルホニル基である場合は、通常、水酸基の保護基が前記の置換されてもよい脂肪族アシル基、置換されてもよい芳香族アシル基又は置換されてもよいアルコキシカルボニル基である場合の除去反応の条件と同様にして、塩基と処理することにより達成される。

尚、アリルオキシカルボニル基の場合は、特にパラジウム、及びトリフェニルホスフィン、又はビス（メチルジフェニルホスフィン）（1, 5-シクロオクタジエン）イリジウム（I）・ヘキサフルオロホスフェートを使用して除去する方法が簡便で、副反応が少なく実施することができる。

カルボキシ基の保護基が、低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルキニル基、置換されてもよいシリル基である場合、あるいは保護を目的としてオルソエステルに変換されている場合には、酸又は塩基で処理することにより除去する。方法、または酵素を用いて除去する方法が好適である。

上記反応に使用される酸は、上記カルボキシ基の保護基を除去する際に使用される酸であれば特に限定はないが、例えば、塩酸、硫酸、燐酸又は臭化水素酸である。

上記反応に使用される塩基は、上記カルボキシ基の保護基を除去する際に使用される塩基であれば特に限定はないが、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；又は濃アンモニア-メタノール溶液であり、好適には、水酸化ナトリウムである。

尚、塩基による加水分解では異性化が起こることがある。

上記反応に使用される酵素は、上記カルボキシ基の保護基を除去する際に使用される酵素であれば特に限定はないが、例えば、各種リパーゼ又は各種エステラーゼである。

上記反応に使用される溶媒は、例えば、水又はメタノール、エタノール、*n*-プロパノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；又は上記有機溶媒と水との混合溶媒であり、好適には、アルコール類（最も好適には、メタノール）である。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、溶媒及び用いる試薬等により異なり、特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常、反応温度は、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $220^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は、30分間乃至10時間実施される。

カルボキシ基の保護基が、置換されてもよいアルキル基又はハロゲン低級アルキル基である場合は、通常、溶媒中、還元により除去される。

還元方法としては、カルボキシ基の保護基がハロゲン低級アルキル基である場合には、亜鉛-酢酸のような化学的還元による方法が好適であり、置換されてもよいアルキル基である場合には、パラジウム-炭素、白金のような触媒を用い接触還元による方法を行なうか、又は硫化カリウム、硫化ナトリウムのようなアルカリ金属硫化物を用いて、化学的還元による方法により実施される。

使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、メタノール、

エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；酢酸のような脂肪酸；又は上記有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、溶媒及び還元方法等により異なるが、通常、反応温度は、0℃乃至室温付近であり、反応時間は、5分間乃至12時間である。

カルボニル基を保護する目的として、例えば、メタノール、イソプロパノール、又はジエチレングリコールのようなアルコール類；メタンチオール、エタンチオール、又はプロパンジチオールのようなチオール類で形成した環状または非環状ケタールに変換されている場合には、酸を用いてカルボニル基へと再変換することができる。

上記反応に使用される酸は、通常、上記カルボニル基の保護する目的として変換された環状または非環状ケタールを、カルボニル基へ再変換する際に使用される酸であれば特に限定はないが、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、燐酸のような無機酸；酢酸、蟻酸、蓚酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸等のプレンステッド酸；塩化亜鉛、四塩化スズ、ボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなルイス酸；又は酸性イオン交換樹脂であり、好適には、無機酸又は有機酸（最も好適には、塩酸又はp-トルエンスルホン酸）である。

上記前段の反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；水；又は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、エーテル類、アルコール類又は水（最も好適には、アセトン、テトラヒドロフラン、又は水）である。

反応温度は、原料化合物、使用される酸、溶媒等により異なるが、通常、-20℃乃至沸点温度（好適には、0℃乃至100℃）である。

反応時間は、原料化合物、使用される酸、不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至48時間（好適には、10分間乃至24時間）である。

尚、チオール類で形成した環状または非環状ケタールの場合には、特にラネーニッケル又は硝酸銀のようなものを使用して除去する方法が簡便である。

ジオール類の保護として、例えば、ホルマリン又はアセトンを用いて形成した環状ケタールへと変換されている場合には酸を用いてジオール類へと再変換することができる。

上記反応に使用される酸は、通常、上記ジオール類の保護する目的として変換された環状または非環状ケタールを、ジオール類へ再変換する際に使用される酸であれば特に限定はないが、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、燐酸のような無機酸；酢酸、蟻酸、蓚酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸等のプレンステッド酸；塩化亜鉛、四塩化スズ、ボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなルイス酸；又は酸性イオン交換樹脂であり、好適には、無機酸又は有機酸（最も好適には、塩酸又はp-トルエンスルホン酸）である。

上記前段の反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；

ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；水；又は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、エーテル類、アルコール類又は水（最も好適には、アセトン、テトラヒドロフラン、又は水）である。

反応温度は、原料化合物、使用される酸、溶媒等により異なるが、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至沸点温度（好適には、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ ）である。

反応時間は、原料化合物、使用される酸、不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至48時間（好適には、10分間乃至24時間）である。

また、アミノ、水酸、カルボニル及び／又はカルボキシル基、あるいはジオール類の保護基の除去は、順不同で希望する除去反応を順次実施することができる。

#### 【0098】

上記各方法、各工程の反応終了後、各工程の目的化合物は定法に従い、反応混合物から採取することができる。

例えば、反応混合物全体が液体の場合、反応混合物を所望により室温に戻すか、氷冷し、適宜、酸、アルカリ、酸化剤または還元剤を中和し、水と酢酸エチルのような混和せずかつ目的化合物と反応しない有機溶剤を加え、目的化合物を含む層を分離する。次に、得られた層と混和せず目的化合物と反応しない溶剤を加え、目的化合物を含む層を洗浄し、当該層を分離する。加えて、当該層が有機層であれば、無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウム等の乾燥剤を用いて乾燥し、溶剤を留去することにより、目的化合物を採取することができる。また、当該層が水層であれば、電氣的に脱塩した後、凍結乾燥することにより、目的化合物を採取することができる。

また、反応混合物全体が液体であって、かつ、可能な場合には、常圧または減圧下、目的化合物以外のもの（例えば、溶剤、試薬等）を留去することのみにより、目的化合物を採取することができる。

さらに、目的化合物のみが固体として析出している場合、または、上記反応混合物全体が液体の場合であって、採取の過程で目的化合物のみが固体として析出した場合、まず、ろ過法により目的化合物をろ取し、ろ取した目的化合物を適当な有機または無機溶剤で洗浄し、乾燥することで母液を上記反応混合物全体が液体の場合と同様に処理することにより、さらに目的化合物を採取することができる。

またさらに、試薬または触媒のみが固体として存在するか、または、上記反応混合物全体が液体の場合であって、採取の過程で試薬または触媒のみが固体として析出した場合であって、かつ、目的化合物が溶液に溶解している場合、まず、ろ過法により試薬または触媒をろ去し、ろ去した試薬または触媒を適当な有機または無機溶剤で洗浄し、得られる洗浄液を母液と合わせ、得られる混合液を上記反応混合物全体が液体の場合と同様に処理することにより、目的化合物を採取することができる。

特に、反応混合物に含まれる目的化合物以外のものが次工程の反応を阻害しない場合、特に目的化合物を単離することなく、反応混合物のまま、次の工程に使用することもできる。

上記方法で採取した目的化合物の純度を向上させるため、適宜、再結晶法、各種クロマトグラフィー法、蒸留法を実施することができる。

採取した目的化合物が固体の場合、通常、再結晶法により目的化合物の純度を向上させることができる。再結晶法においては、目的化合物と反応しない単一溶剤または複数の混合溶剤を用いることができる。具体的には、まず目的化合物を、目的化合物と反応しない単一または複数の溶剤に、室温または加熱下に溶解する。得られる混合液を氷水などで冷却するかまたは室温にて放置することにより、その混合液から目的化合物を晶出させることができる。

採取した目的化合物が液体の場合、各種クロマトグラフィー法により目的化合物の純度を向上させることができる。一般的には、メルク社製シリカゲル 60 (340-400 mesh) または富士シリシア化学株式会社製 BW-300 (300 mesh) のような弱酸性のシリカゲル類を用いることができる。目的化合物が塩基性を有し、上述のシリカゲル類では吸着が激し過ぎる場合などは、富士シリシア化学株式会社製のプロピルアミンコーティングシリカゲル (200-300 mesh) などを用いることもできる。また、目的化合物が双極性を有する場合またはメタノールなどの高極性溶剤での溶出が必要な場合などは、ナム研究所製 NAM-200H または NAM-300H を用いることもできる。これらのシリカゲルを用いて、目的化合物と反応しない単一または複数の溶剤で目的化合物を溶出させ、溶剤を留去することにより、純度が向上した目的化合物を得ることができる。

採取した目的化合物が液体の場合、蒸留法によっても目的化合物の純度を向上させることができる。蒸留法においては、目的化合物を室温または加熱下に減圧することにより、目的化合物を留出させることができる。

#### 【0099】

以上が本発明にかかる化合物 (1) の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物あるいは溶媒和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。本発明に係る化合物 (1) がフリー体として得られる場合、前記の化合物 (1) が形成していてもよい塩またはそれらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。

本発明に係る化合物 (1) が化合物 (1) の塩または化合物 (1) の水和物として得られる場合、前記の化合物 (1) のフリー体に常法に従って変換することができる。

また、本発明に係る化合物 (1) について得られる種々の異性体 (例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、等) は、通常分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー (例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等) を用いることにより精製し、単離することができる。

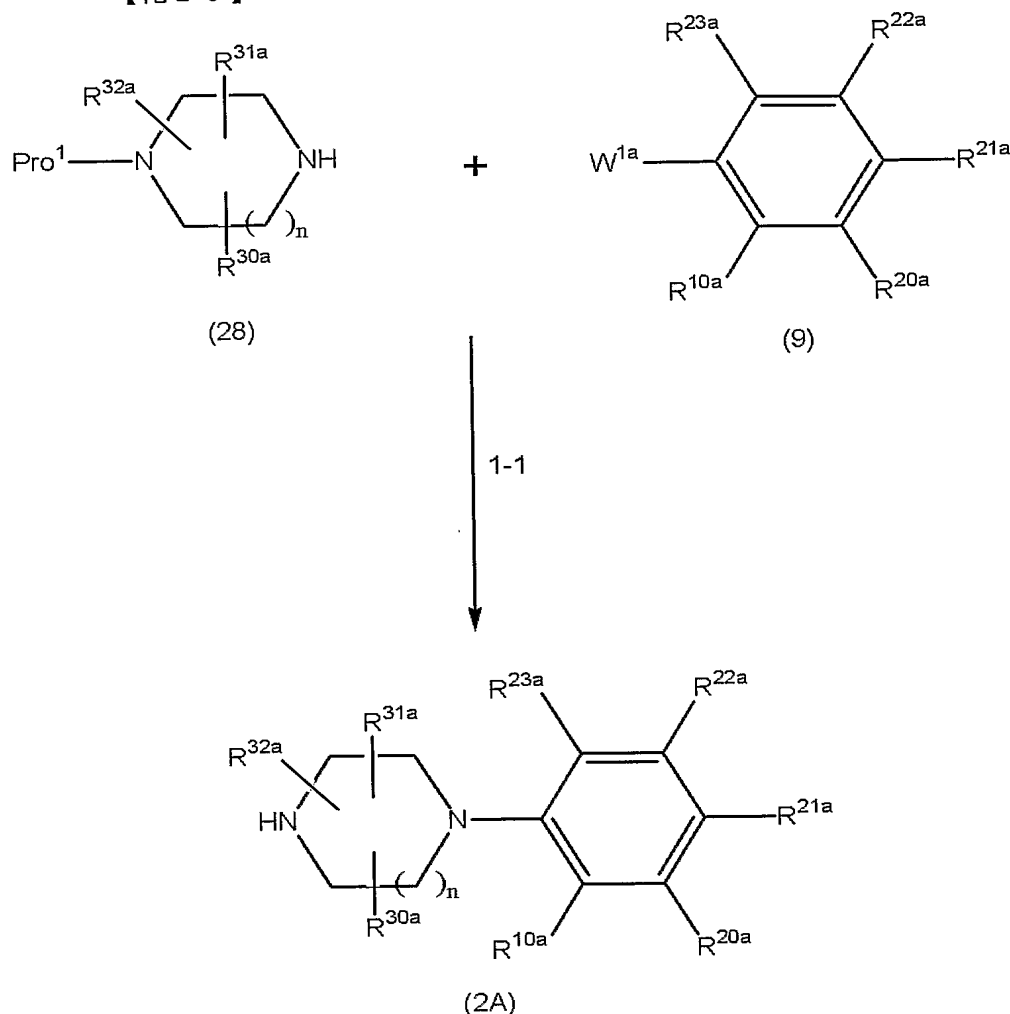
上記 A 法、B 法、C 法、D 法、E 法、F 法、G 法、H 法、K 法、M 法、N 法、P 法、Q 法、R 法、S 法、T 法および U 法における原料化合物は、市販のものであるか、市販のものから当分野における周知の方法により容易に製造できる。また、以下の方法により製造することもできる。

#### 【0100】

化合物 (2A) の製造方法 (1-1 法)

#### 【0101】

## 【化 29】



本方法は、不活性溶剤中、パラジウム（0）触媒または銅触媒の存在下、塩基の存在下または非存在下、添加物の存在下または非存在下、不活性気体の雰囲気下または非雰囲気下、化合物（28）と前述の化合物（9）とを反応し（アミネーションまたはアミデーション）、ついで、保護基Pro¹を除去することにより、化合物（2A）（化合物（1）におけるX1が窒素原子である化合物の原料）を製造する方法である。

上記スキームにおいて、nおよびW1aならびにR10a、R20a、R21a、R22a、R23a、R30a、R31aおよびR32aは前述のものと同意義である。また、Pro¹はアミノ基の保護基であり、例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、またはt-ブチルジフェニルシリルのような置換されてもよいシリル基類、ホルミルまたはアセチルのような置換されてもよい脂肪族アシル基類、ベンゾイルのような置換されてもよい芳香族アシル基類、エトキシカルボニルまたはt-ブトキシカルボニルのような置換されてもよいアルコキシカルボニル基類、シッフ塩基を形成する置換されたメチレン基類、ベンジル、4-メトキシベンジル、または4-ニトロベンジルのような置換されてもよいアラルキル基類、ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、または4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基類、ビニルオキシカルボニルまたはアリルオキシカルボニルのような置換されてもよいアルケニルオキシカルボニル基類、置換されてもよいアルキル基類、置換されてもよいアルケニル基類、あるいは置換されてもよいスルホニル基などが挙げられ、好適には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル

ルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲンまたはトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのようなアルケニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基またはベンジル、4-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジルのような置換基を有していてもよいアラルキル基であり、特に好適には、ベンジル、4-メトキシベンジル、4-ニトロベンジル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニル基である。

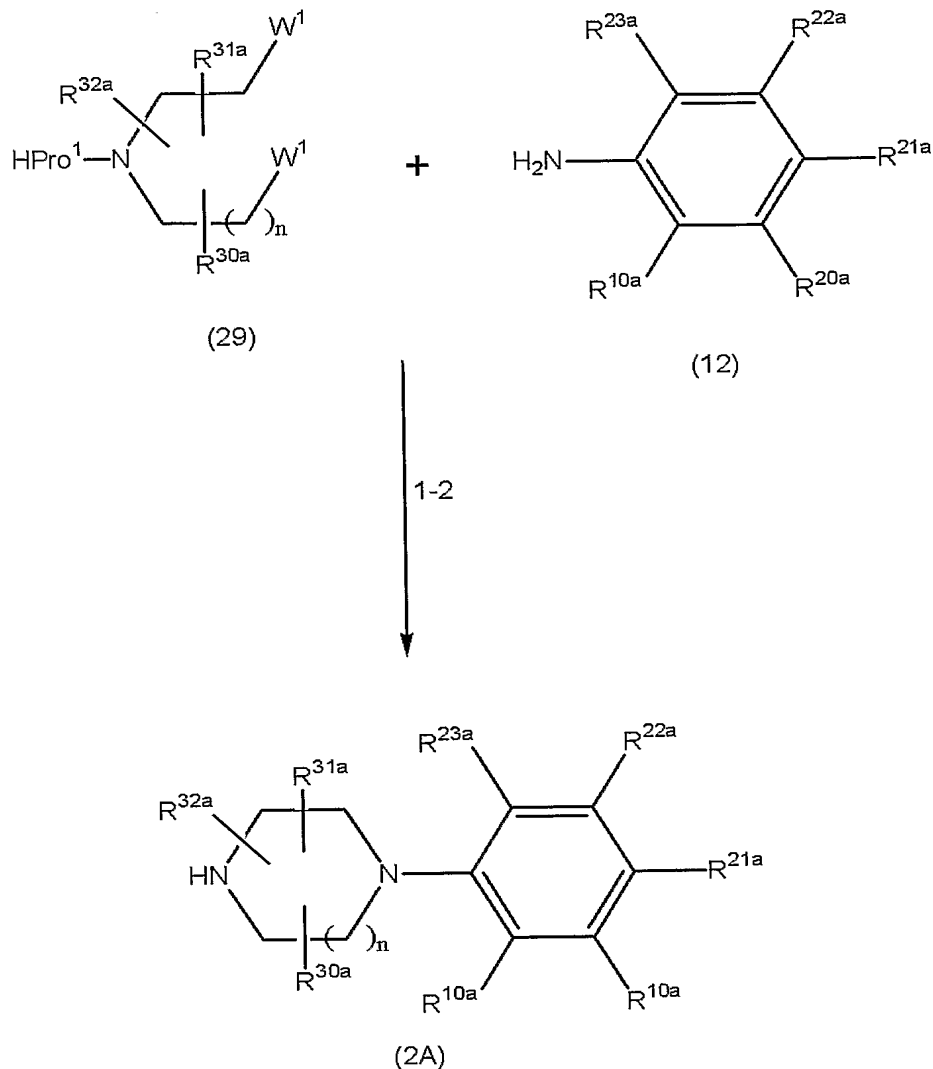
なお、本方法は、前述のF法に準じて行うことができる。

【0102】

化合物(2A)の製造方法(1-2法)

【0103】

## 【化 30】



本方法は、不活性溶剤中または溶剤非存在下、不活性気体の雰囲気下または非雰囲気下、塩基の存在下または非存在下、添加物の存在下または非存在下、化合物(29)と前述の化合物(12)とを反応し化合物(2A)を得るか、ついで、保護基Pro¹を除去することにより、化合物(2A)(化合物(1)におけるX¹が窒素原子である化合物の原料)を製造する方法である。

上記スキームにおいて、nおよびW¹ならびにR¹⁰ᵃ、R²⁰ᵃ、R²¹ᵃ、R²²ᵃ、R²³ᵃ、R³⁰ᵃ、R³¹ᵃおよびR³²ᵃは前述のものと同意義である。

HPro¹は水素原子または前述のPro¹基と同意義を示す。

なお、本方法は、前述のH法に準じて行うことができる。

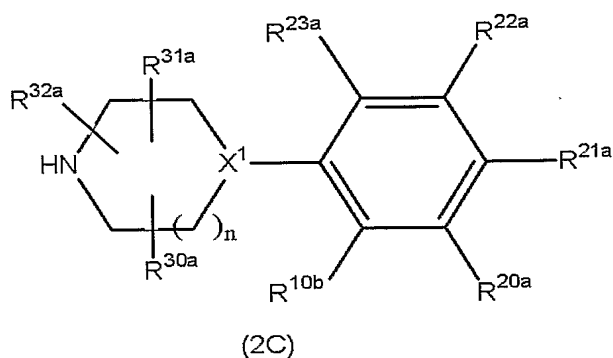
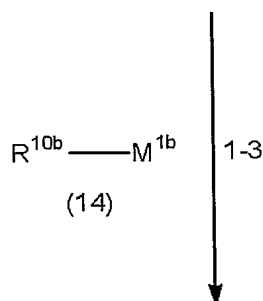
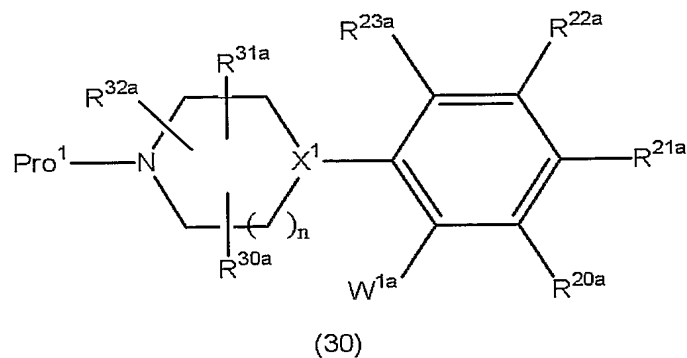
## 【0104】

化合物(2C)の製造方法(1-3法)

## 【0105】



## 【化 3 1】



本方法は、不活性溶剤中、パラジウム（0）触媒の存在下、不活性気体の雰囲気下または非雰囲気下、塩基の存在下または非存在下、添加物の存在下または非存在下、化合物（30）と前述の化合物（14）とを反応し、ついで、保護基Pro1を除去することにより、化合物（2C）を製造する方法である。

上記スキームにおいて、X1、n、W1a、M1bおよびPro1ならびにR10b、R20a、R21a、R22a、R23a、R30a、R31aおよびR32aは前述のものと同意義である。

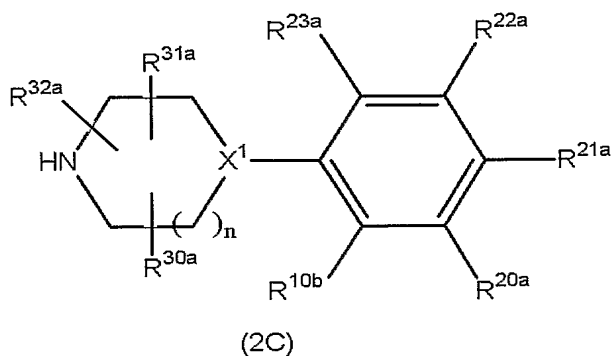
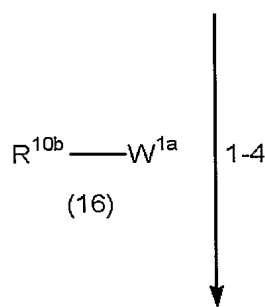
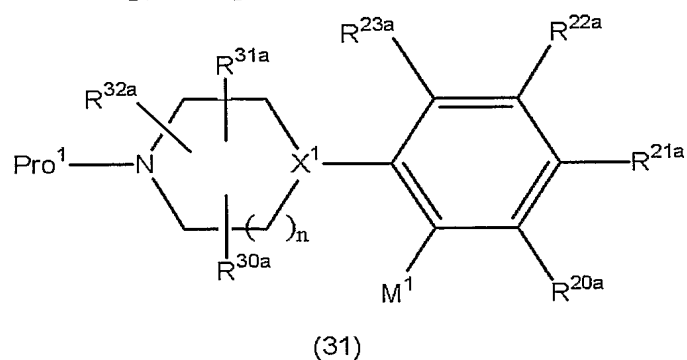
なお、本方法は、前述のK法に準じて行うことができる。

## 【0106】

化合物（2C）の製造方法（1-4法）

## 【0107】

## 【化 3 2】



本方法は、不活性溶剤中、パラジウム（0）触媒の存在下、不活性気体の雰囲気下または非雰囲気下、塩基の存在下または非存在下、添加物の存在下または非存在下、化合物（31）と前述の化合物（16）とを反応し、ついで、保護基  $\text{Pro}^1$  を除去することにより、化合物（2C）を製造する方法である。

上記スキームにおいて、 $\text{X}^1$ 、 $n$ 、 $\text{W}^{1a}$ 、 $\text{M}^1$  および  $\text{Pro}^1$  ならびに  $\text{R}^{10b}$ 、 $\text{R}^{20a}$ 、 $\text{R}^{21a}$ 、 $\text{R}^{22a}$ 、 $\text{R}^{23a}$ 、 $\text{R}^{30a}$ 、 $\text{R}^{31a}$  および  $\text{R}^{32a}$  は前述のものと同意義である。

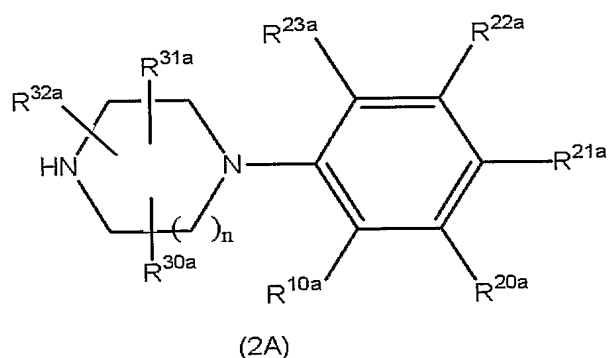
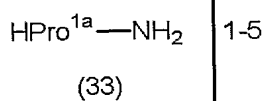
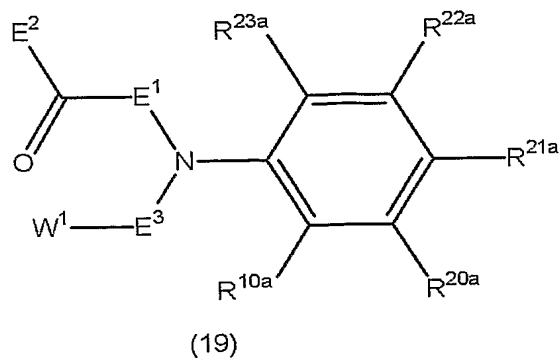
なお、本方法は、前述のK法に準じて行うことができる。

## 【0108】

化合物（2A）の製造方法（1-5法）

## 【0109】

## 【化 3 3】



本方法は、不活性溶剤中、還元剤の存在下、酸の存在下または非存在下、添加物の存在下または非存在下、化合物(19)と化合物(33)とを反応し化合物(2A)を得るか、前述した方法により保護基Pro<sup>1a</sup>を除去することにより、化合物(2A)(化合物(1)におけるX<sup>1</sup>が窒素原子である化合物の原料)を製造する方法である。

上記スキームにおいて、n、W<sup>1</sup>、E<sup>1</sup>、E<sup>2</sup>およびE<sup>3</sup>ならびにR<sup>10a</sup>、R<sup>20a</sup>、R<sup>21a</sup>、R<sup>22a</sup>、R<sup>23a</sup>、R<sup>30a</sup>、R<sup>31a</sup>およびR<sup>32a</sup>は前述のものと同意義である。

また、HPro<sup>1a</sup>は水素原子または下記Pro<sup>1a</sup>を示す基である。

また、Pro<sup>1a</sup>はベンジル、4-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジルのような置換基を有していてもよいアラルキル基であり、好適には、ベンジル基である。

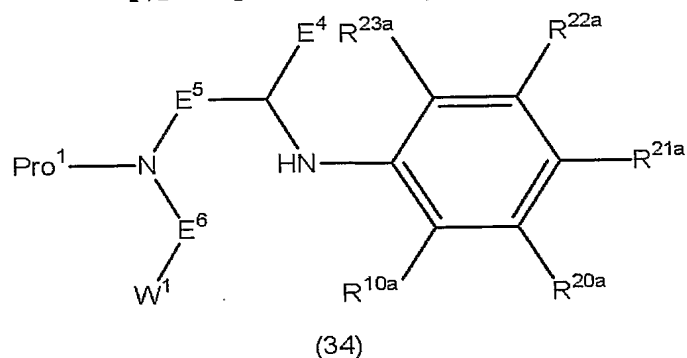
なお、本方法は、前述のC法に準じて行うことができる。

【0110】

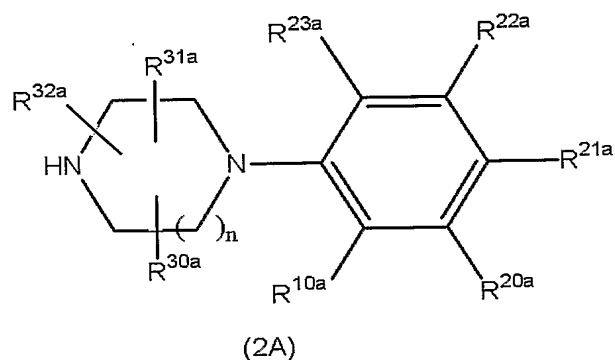
化合物(2A)の製造方法(1-6法)

【0111】

【化34】



1-6



本方法は、不活性溶剤中、化合物(34)に塩基を反応し、ついで、前述した方法により保護基Pro1を除去することにより、化合物(2A) (化合物(1)におけるX1が窒素原子である化合物の原料)を製造する方法である。

上記スキームにおいて、n、W1、Pro1、E4、E5およびE6ならびにR10a、R20a、R21a、R22a、R23a、R30a、R31aおよびR32aは前述のものと同意義である。

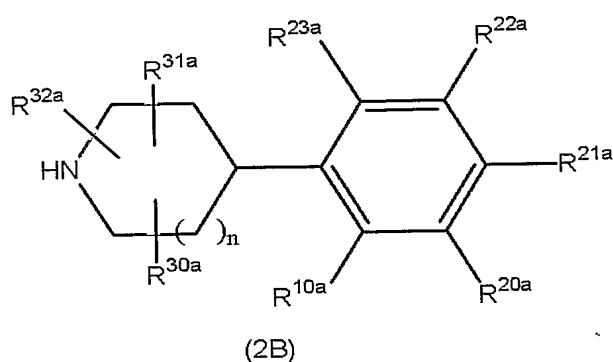
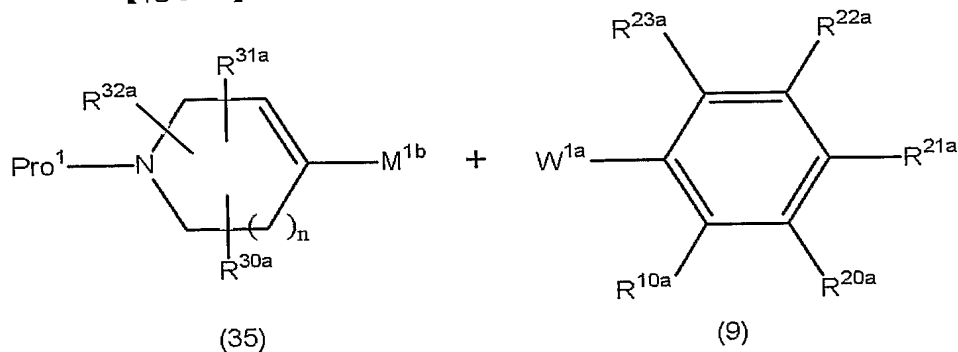
なお、本方法は、前述のA法に準じて行うことができる。

【0112】

化合物(2B)の製造方法(1-7法)

【0113】

【化35】



本方法は、不活性溶剤中、パラジウム(0)触媒の存在下、化合物(35)と化合物(9)とを反応し、ついで、水素添加反応をし、さらに、保護基 $\text{Pro}^1$ を除去することにより、化合物(2B)(化合物(1)における $\text{X}^1$ が式-CH基である化合物の原料)を製造する方法である。

上記スキームにおいて、 $n$ 、 $\text{W}^{1a}$ 、 $\text{M}^1$ および $\text{Pro}^1$ ならびに $\text{R}^{10a}$ 、 $\text{R}^{20a}$ 、 $\text{R}^{21a}$ 、 $\text{R}^{22a}$ 、 $\text{R}^{23a}$ 、 $\text{R}^{30a}$ 、 $\text{R}^{31a}$ および $\text{R}^{32a}$ は前述のものと同意義である。

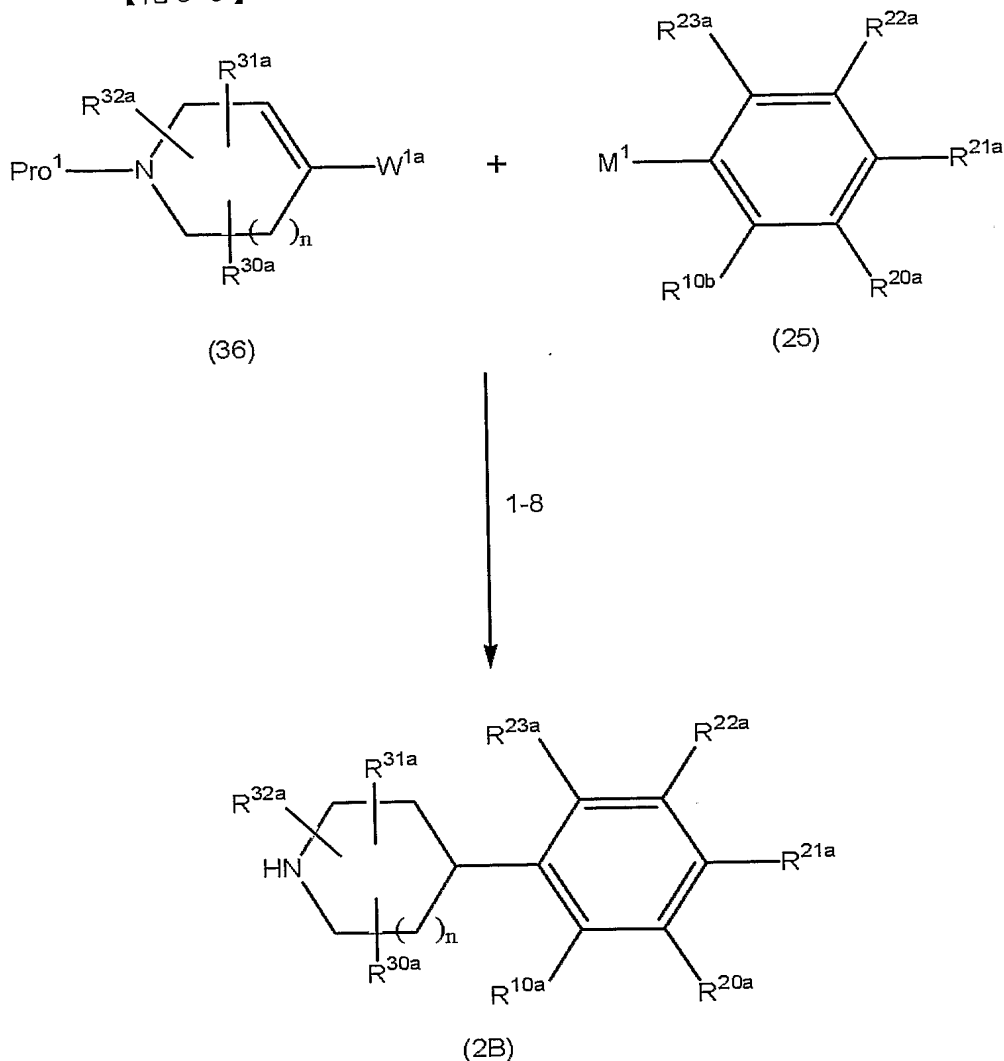
なお、本方法は、前述のK法、続いてA法中に前述した水素添加反応に準じて行うことができる。

【0114】

化合物(2B)の製造方法(1-8法)

【0115】

【化36】



本方法は、不活性溶剤中、パラジウム(0)触媒の存在下、化合物(36)と前述の化合物(25)とを反応し、ついで、水素添加反応をし、さらに、保護基*Pro*<sup>1</sup>を除去することにより、化合物(2B)(化合物(1)における*X*<sup>1</sup>が式-CH-基である化合物の原料)を製造する方法である。

上記スキームにおいて、*n*、*W*<sup>1a</sup>、*M*<sup>1</sup>および*Pro*<sup>1</sup>ならびに*R*<sup>10a</sup>、*R*<sup>10b</sup>、*R*<sup>20a</sup>、*R*<sup>21a</sup>、*R*<sup>22a</sup>、*R*<sup>23a</sup>、*R*<sup>30a</sup>、*R*<sup>31a</sup>および*R*<sup>32a</sup>は前述のものと同意義である。

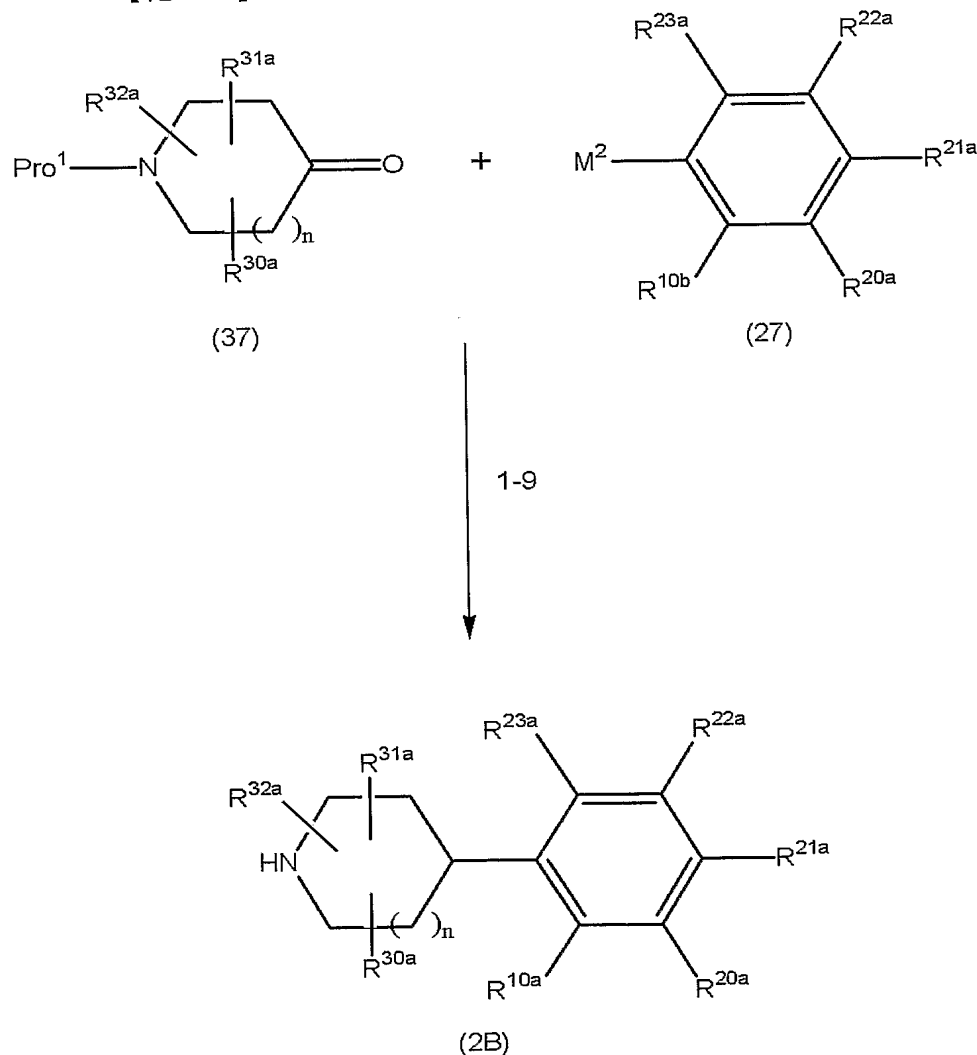
なお、本方法は、前述のK法、続いてA法中に前述した水素添加反応に準じて行うことができる。

【0116】

化合物(2B)の製造方法(1-9法)

【0117】

【化37】



本方法は、不活性溶剤中、不活性気体の存在下、化合物(37)と化合物(27)(すなわち、リチウム試薬またはグリニャール試薬)とを反応し(1-9-1工程)、ついで、得られる化合物のベンジル位の水酸基を還元し(1-9-2工程)、さらに、保護基 $\text{Pro}^1$ 除去することにより、化合物(2B)(化合物(1)における $\text{X}^1$ が式 $\text{---CH---}$ 基である化合物の原料)を製造する方法である。

上記スキームにおいて、 $n$ 、 $\text{M}^2$ および $\text{Pro}^1$ ならびに $\text{R}^{10a}$ 、 $\text{R}^{10b}$ 、 $\text{R}^{20a}$ 、 $\text{R}^{21a}$ 、 $\text{R}^{22a}$ 、 $\text{R}^{23a}$ 、 $\text{R}^{30a}$ 、 $\text{R}^{31a}$ および $\text{R}^{32a}$ は前述のものと同意義である。

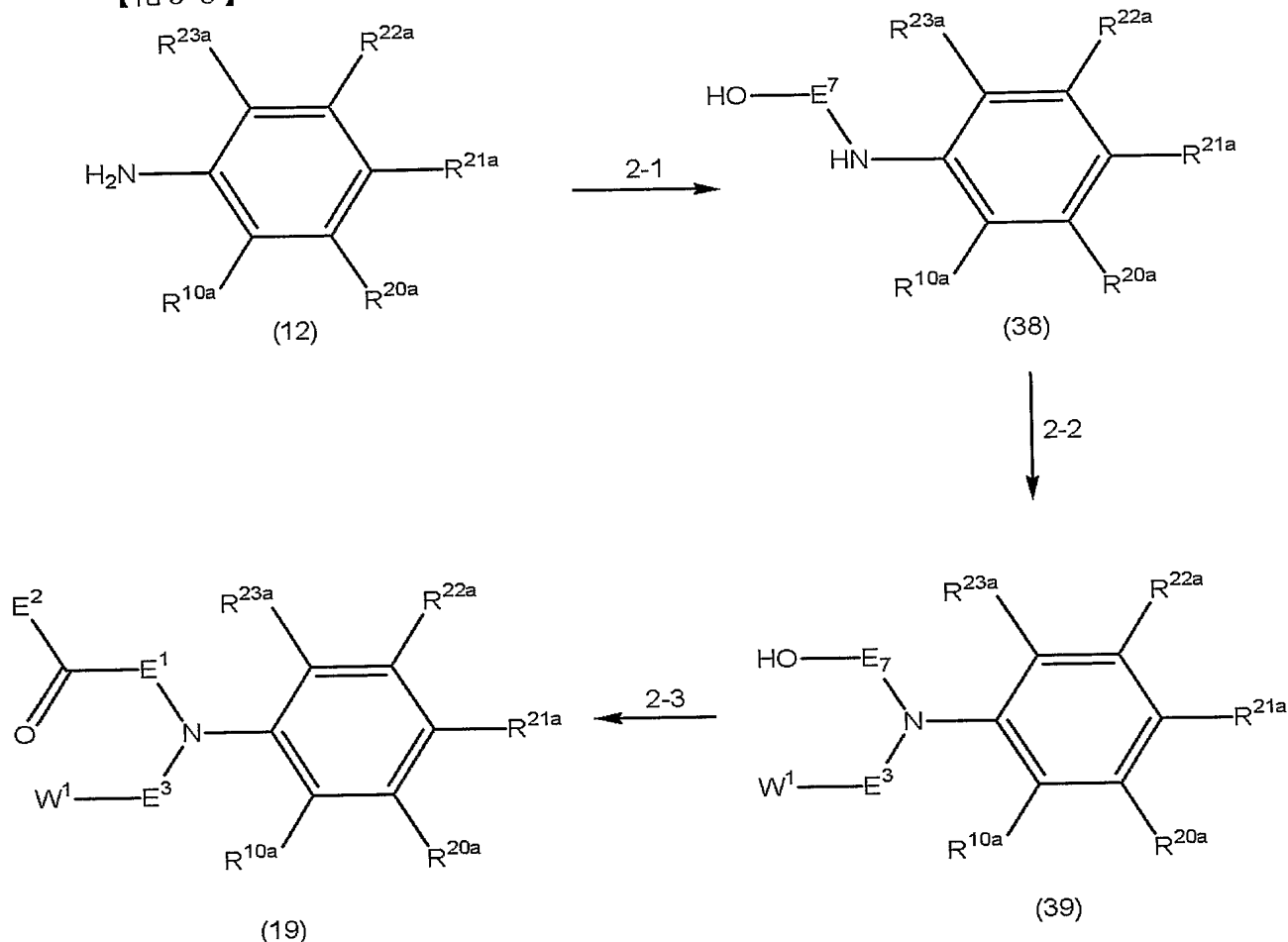
なお、本方法は、前述のU法に準じて行うことができる。

【0118】

化合物(19)の製造方法(2法)

【0119】

## 【化 38】



本方法は、不活性溶剤中、化合物 (12) にN-アルキル化剤を反応して化合物 (38) を得 (2-1工程)、ついで、化合物 (38) にN-アルキル化剤またはN-カルボニル化剤を反応して化合物 (39) を得 (2-2工程)、さらに、添加物の存在下または非存在下、化合物 (39) に酸化剤を反応して化合物 (19) を製造する方法である (2-3工程)。

上記スキームにおいて、 $W^1$ 、 $E^1$ 、 $E^2$  および  $E^3$  ならびに  $R^{10a}$ 、 $R^{20a}$ 、 $R^{21a}$ 、 $R^{22a}$  および  $R^{23a}$  は前述のものと同意義である。また、 $E^7$  は所望の式  $E^2-C(=O)-E^1$  基を得るのに適した基である。

なお、2-1工程および2-2工程は、前述のA法に準じて行うことができる。

## (2-3工程)

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類を挙げることができ、好適には、ハロゲン化炭化水素類 (特にジクロロメタン) である。

使用される酸化剤としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、クロロクロム酸ピリジニウム (PCC)、二クロム酸ピリジニウム (PDC) のようなクロム酸類、Dess-Martin試薬 (Dess D. B., Martin J. C., J. Am. Chem. Soc., (1991), 113, 7277)、補助酸化剤としてN-メチルモルホリン-N-オキシド (NMO) の存在下で触媒量用いる過ルテニウム酸 (VII) テトラプロピルアンモニウム (TPAP; Ley S. V. et al., Synthesis, (1994), 639)、ジメチルスルホキシド-塩化オキサリル (Swern酸化剤; D. Swern et al., Synthesis, (1981), 165) のようなジメチルスルホキシド酸化剤類を挙げること



ができ、好適には、ジメチルスルホキシド-塩化オキサリル (S w e r n 酸化剤) である。

使用される添加物としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、セライト、モレキュラーシーブを挙げることができ、好適には、モレキュラーシーブである。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、- 8 0 乃至 6 0 ℃であり、好適には、- 8 0 乃至 4 0 ℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0 . 1 乃至 1 0 0 時間であり、好適には、1 乃至 1 2 時間である。

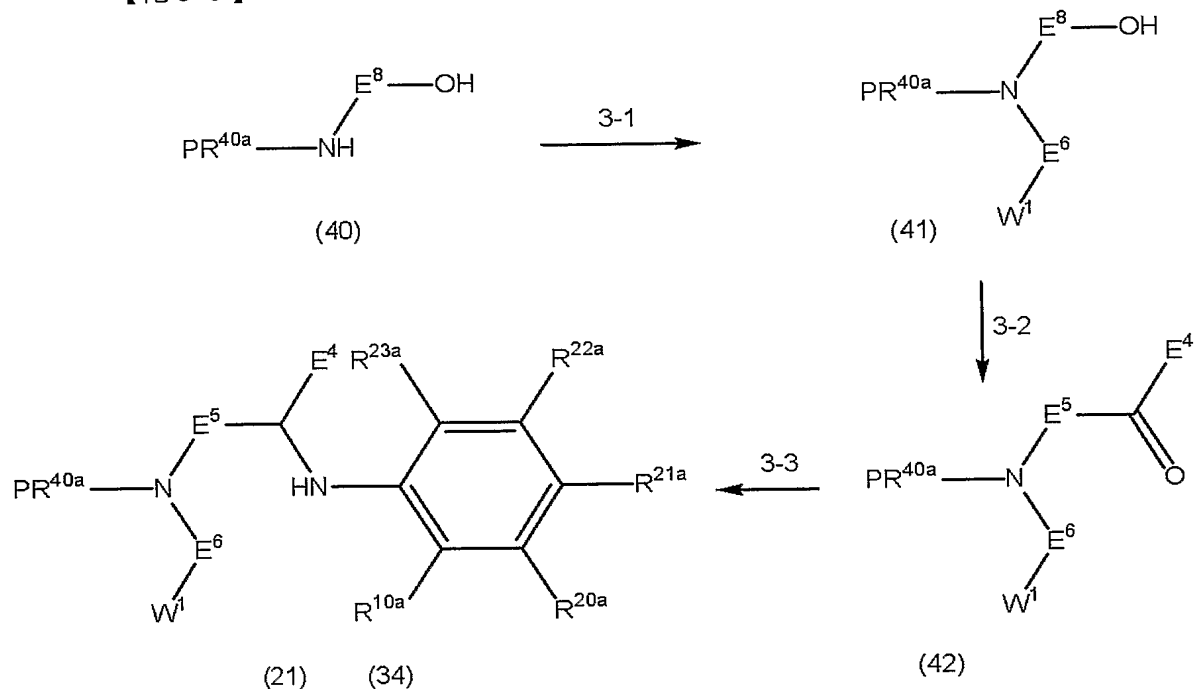
上記化合物 ( 3 8 ) 、化合物 ( 3 9 ) または化合物 ( 1 9 ) は、上記により得られる反応混合物から前述した方法により単離または精製することができる。

【0120】

化合物(21)および化合物(34)の製造方法(3法)

【0121】

【化39】



本方法は、不活性溶剤中、化合物(40)にN-アルキル化剤またはN-カルボニル化剤を反応し化合物(41)を得(3-1工程)、ついで、化合物(41)を酸化し化合物(42)を得(3-2工程)、さらに、化合物(42)と前述の化合物(12)とを反応して化合物(21)または化合物(34)を製造する方法(3-3工程)である。

上記スキームにおいて、W<sup>1</sup>、E<sup>4</sup>、E<sup>5</sup>およびE<sup>6</sup>ならびにR<sup>10a</sup>、R<sup>20a</sup>、R<sup>21a</sup>、R<sup>22a</sup>およびR<sup>23a</sup>は前述のものと同意義である。また、E<sup>8</sup>は所望の式E<sup>4</sup>(CO)E<sup>5</sup>基を得るのに適した基である。さらに、PR<sup>40a</sup>は前述のR<sup>40a</sup>と同意義であるか、または、アミノ基の保護基(好適には、t-ブトキシカルボニル基またはベンジル基である)である。

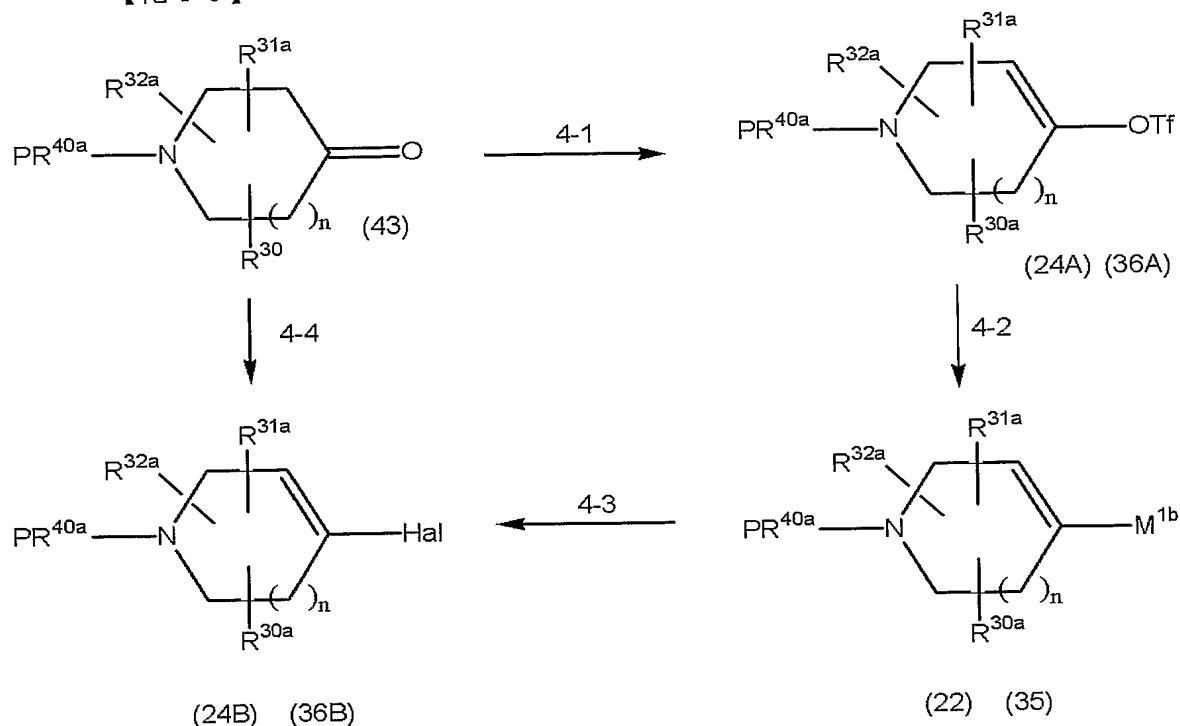
なお、本方法の3-1工程は、前述のA法に準じて行うことができ、また、3-2工程は、前述の2法(2-3工程)に準じて行うことができ、さらに、3-3工程は、前述のC法に準じて行うことができる。

【0122】

化合物(24A)、化合物(36A)、化合物(22)、化合物(35)、化合物(24B)および化合物(36B)の製造方法(4法)

【0123】

【化40】



本方法は、不活性溶剤中、不活性気体の雰囲気下、化合物(43)にトリフルオロメタンスルホニル基を導入して、化合物(24A)または化合物(36A)を得(4-1工程)、ついで、パラジウム(0価)触媒の存在下、化合物(24A)または化合物(36A)をホウ素金属試薬またはスズ金属試薬と反応して、前述の化合物(22)または化合物(35)を得(4-2工程)、さらに、塩基の存在化または非存在化、化合物(22)または化合物(35)にハロゲン化試薬を反応して、化合物(24B)または化合物(36B)を製造する方法(4-3工程)である。また、化合物(43)に直接、ハロゲン化剤を反応して、化合物(24A)または化合物(36B)を製造する方法である(4-4工程)。

上記スキームにおいて、nおよびR<sup>30a</sup>、R<sup>31a</sup>、R<sup>32a</sup>およびPR<sup>40a</sup>は前述のものと同意義である。

また、Halは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示す。

M<sup>1b</sup>は、式B(OE<sup>10c</sup>)<sub>2</sub>基または式Sn(E<sup>10b</sup>)<sub>3</sub>基(式中、E<sup>10c</sup>はC1-6アルキル基または2つが一緒になって、メチル基で置換されていてもよいC2-3アルキレン基を示し、E<sup>10b</sup>はC1-6アルキル基を示す)である。

Tfはトリフルオロメタンスルホニル基である。

(4-1工程)

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類を挙げることができ、好適には、テトラヒドロフランである。

本方法では、乾燥した不活性気体の雰囲気下で実施するのが好ましい。その不活性気体としては、アルゴンまたは窒素が好適である。

使用される塩基としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物

を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、リチウムジイソプロピルアミド）のようなアルカリ金属アミド類を挙げることができ、好適には、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドまたはリチウムジイソプロピルアミドである。

トリフルオロメタンスルホン化試薬としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、好適には、N-フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）である。

エノール化の反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、-100乃至20℃であり、好適には、-80乃至-30℃である。

脱離基に変換する際の反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、-100乃至50℃であり、好適には、-80乃至30℃である。

エノール化の反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.1乃至5時間であり、好適には、0.1乃至3時間である。

脱離基に変換する際の反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.1乃至24時間であり、好適には、0.5乃至12時間である。

上記の方法の他、David Crich et.al., Synthesis, (2001), 2, 323などに記載される方法のように、ジクロロメタンなどの不活性溶剤中、2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジンのような有機塩基存在下、ケトン化合物（43）にトリフルオロメタンスルホン酸無水物を反応させることによって化合物（44）を製造することができる。

（4-2工程）

（ボロン酸エステル誘導体としての化合物（22）、化合物（35）の製造法）

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；又はジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類であり、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類を挙げることができ、好適には、ジメチルスルホキシド、ジオキサンである。

使用される金属触媒としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）トリフェニルホスフィン]パラジウム(II)クロライド、のような2価のパラジウム類、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムのような0価のパラジウム類を挙げることができ、好適には、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム(II)である。

使用される塩基としては、ポタシウムフェノキシド、トリエチルアミン、リン酸カリウム、炭酸カリウム、酢酸カリウム類を挙げることができ、好適には酢酸カリウムである。

使用される触媒としては、トリフェニルアルシンが挙げられる。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、50乃至80℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、1乃至6時間であり、好適には、2乃至3時間である。

（スズ誘導体としての化合物（22）、化合物（35）の製造法）

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類。ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類を挙げることができ、好適には、エーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

使用される金属触媒としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、テトラキス（トリフェニル

ルホスフィン) パラジウム (0)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) のような 0 価のパラジウム類を挙げることができる。

使用されるスズ試薬としては、ヘキサメチル二スズ (IV)、ヘキサブチル二スズ (IV)、ヘキサフェニル二スズ (IV) を挙げることができ、好適にはヘキサメチル二スズ (IV) である。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、-70 乃至 80℃であり、好適には、50 乃至 80℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、1 乃至 8 時間であり、好適には、2 乃至 4 時間である。

なお、上記方法を補完する文献としては、KurtRitterらの Synthesis 1993; 735-762 を挙げることができる。

#### (4-3 工程)

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、を挙げることができ、好適には、ジクロロメタン、四塩化炭素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランである。

使用されるハロゲン化試薬としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、塩素、臭素、ヨウ素、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド、N-ヨウドコハク酸イミド、塩化銅を挙げることができ、好適には、塩素、臭素、ヨウ素、である。

塩基を使用する場合としては水酸化ナトリウム、ピリジン、ナトリウムメトキシドを挙げることができる。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、-78 乃至 25℃であり、好適には、0 乃至 25℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、1 乃至 24 時間であり、好適には、1 乃至 6 時間である。

#### (4-4 工程)

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はしないが、具体的には、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類を挙げることができ、好適には、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素である。

使用されるハロゲン化剤としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、塩素、シュウ酸クロリド、塩化チオニル、オキシ塩化りん、三塩化りん、五塩化りん、臭素、シュウ酸プロミド、臭化チオニル、三臭化りん、2, 2, 2-トリプロモ-1, 3, 2-ベンゾジオキサホスホール、ヨウ素、三ヨウ化りん、のようなハロゲン化剤を挙げることができ、好適には三塩化りん、三臭化りん、2, 2, 2-トリプロモ-1, 3, 2-ベンゾジオキサホスホール、三ヨウ化りんである。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常 0 乃至 70℃である。

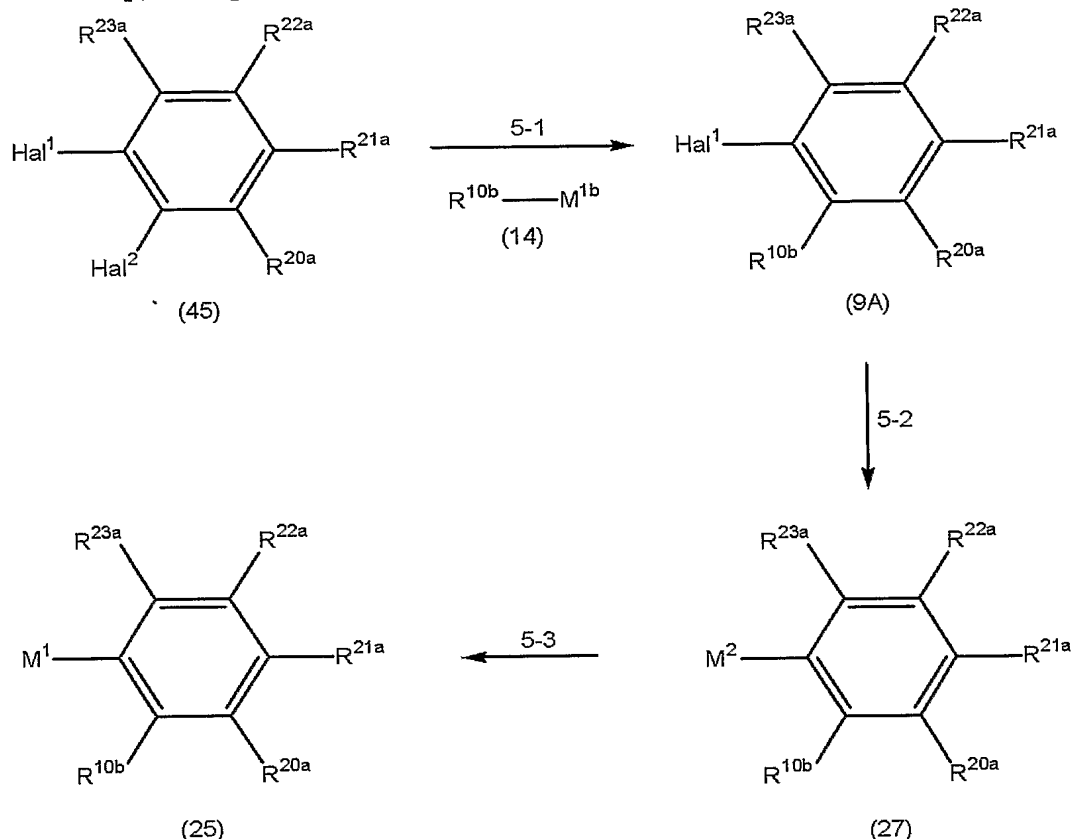
反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応時間により異なるが、通常 1 乃至 24 時間である。

【0124】

化合物(25)、化合物(27)および化合物(9A)の製造方法(5法)

【0125】

【化41】



本方法は、不活性溶剤中、パラジウム(0)触媒の存在下、化合物(45)と前述の化合物(14)とを反応して化合物(9A)を得(5-1工程)、ついで、化合物(9A)にリチウム化剤またはグリニャール試薬化剤を反応し化合物(27)を得(5-2工程)、さらに、化合物(27)にホウ素金属試薬またはスズ金属試薬を反応して、化合物(25)を製造する方法(5-3工程)である。

上記スキームにおいて、M1、M1bおよびM2ならびにR10b、R20a、R21a、R22aおよびR23aは前述のものと同意義である。

Hal1は塩素原子または臭素原子であり、Hal2はHal1が臭素原子のときはヨウ素原子であり、Hal1が塩素原子のときは臭素原子またはヨウ素原子である。

なお、本方法の5-1工程については、前述のK法に準じて行うことができる。

(5-2工程)

本工程は、M2により方法が異なる。

(グリニャール試薬化工程)

本工程は、不活性溶剤中、化合物(9A)に金属マグネシウムを直接反応させるか(直接法)、または、化合物(9A)と他のグリニャール試薬との間でマグネシウム-ハロゲン交換反応をさせる(間接法)かにより、化合物(27)(すなわち、グリニャール試薬)を製造する方法である。

(1) 直接法

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなリン酸アミド類を挙げることができ、好適には、エーテル類(特にジエチルエーテルまたはテトラヒド

ロフラン) である。

反応法は、常法に従うが、窒素またはアルゴンのような不活性気体雰囲気下、活性化剤として触媒量のヨウ素またはジプロモエタン共存下または非共存下、金属マグネシウムを上記溶剤に懸濁し、化合物 (9 A) を徐々に反応系に加える。反応終了後、上澄中に化合物 (2 7) が生成し、単離することなく、通常、次の工程に使用する。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、- 2 0 乃至 1 5 0 °C であり、好適には、0 乃至 1 0 0 °C である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、1 乃至 1 0 時間である。

#### (2) 間接法

使用される溶剤、反応温度および反応時間は直接法と同様である。

反応法は、常法に従うが、窒素またはアルゴンのような不活性気体雰囲気下、ハロゲン化合物 (9 A) にイソプロピルマグネシウムブロミドなどを反応して、化合物 (2 7) (すなわち、有機マグネシウム化合物) を製造することができる。得られる化合物 (2 7) は、通常、単離することなく、次の工程に使用する。

#### (リチウム化工工程)

本工程は、不活性溶剤中、窒素またはアルゴンのような不活性気体雰囲気下、ハロゲン化合物 (9 A) と他のアルキルリチウム試薬との間でリチウム-ハロゲン交換反応をさせ、アリールリチウム試薬 (2 7) を製造する方法である。

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなリン酸アミド類を挙げることができ、好適には、エーテル類 (特にジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン) である。

使用されるアルキルリチウム試薬としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム類を挙げることができ、好適には、*n*-ブチルリチウムである。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、- 1 0 0 乃至 0 °C である。反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、1 0 分乃至 2 時間である。

得られる化合物 (2 7) は、通常、単離することなく、次の工程に使用する。

#### (5-3 工程)

本工程は、M1 により方法が異なる。

#### (ボロン酸試薬化工工程)

本法は 5-2 工程で製造したリチウム化剤またはグリニャール試薬化剤 (2 7) を、以下に示すボロン酸エステル試薬と反応しボロン酸試薬化合物 (2 5) を製造する工程である。

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなリン酸アミド類を挙げることができ、好適には、エーテル類 (特にジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン) である。

使用されるボロン酸エステル試薬としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、トリイソプロピルホウ酸エステル、トリメチルホウ酸エステルのようなトリアルキルホウ酸エステル類を挙げることができ、好適には、トリイソプロピルホウ酸エステルである。

ここで得るトリアルキルホウ酸エステル類は、水または塩化アンモニウム水溶液にて容易

に加水分解でき、ボロン酸試薬化合物（25）を製造することができる。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、 $-80$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ であり、好適には、 $-80$ 乃至 $30^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、1乃至10時間であり、好適には、2乃至6時間である。

（スズ試薬化工程）

本法は5-2工程で製造したリチウム化剤またはグリニャール試薬化剤（27）を、以下に示すハロ化トリアルキルスズ試薬と反応しスズ試薬化合物（25）を製造する工程である。

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなリン酸アミド類を挙げることができ、好適には、エーテル類（特にジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン）である。

使用されるハロ化トリアルキルスズ試薬としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、塩化トリブチルスズ、塩化トリメチルスズのようなハロ化トリアルキルスズ類を挙げることができ、好適には、塩化トリブチルスズである。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、 $-80$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ であり、好適には、 $-80$ 乃至 $30^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、1乃至10時間であり、好適には、1乃至6時間である。

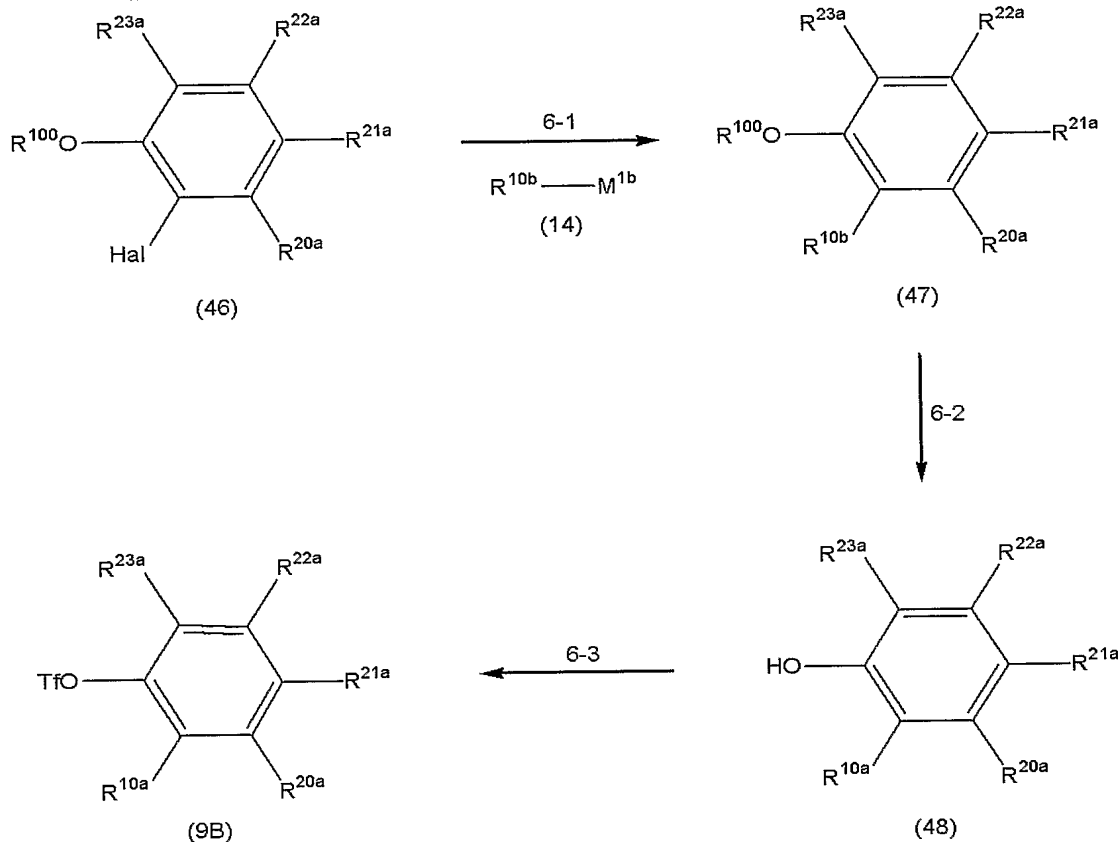


【0126】

化合物(9B)の製造方法(6法)

【0127】

【化42】



本方法は、不活性溶剤中、パラジウム(0)触媒の存在下、化合物(46)と前述の化合物(14)とを反応して化合物(47)を得(6-1工程)、ついで、化合物(47)に脱アルキル化剤または脱アラルキル化剤を反応して化合物(48)を得(6-2工程)、さらに化合物(48)のフェノール性水酸基にトリフルオロメタンスルホニル基を導入して化合物(9B)を製造する方法(6-3工程)である。

上記スキームにおいて、 $Tf$ 、 $M^{1b}$ および $Hal$ ならびに $R^{10a}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{20a}$ 、 $R^{21a}$ 、 $R^{22a}$ および $R^{23a}$ は前述のものと同意義である。また、 $R^{100}$ はC1-6アルキル基または置換されていてもよいアラルキル基を示し、好適にはメチル基またはベンジル基である。

なお、本方法の6-1工程については、前述のK法に準じて行うことができる。

(6-2工程)

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、二硫化炭素、酢酸、臭化水素/酢酸溶液のような有機酸類、キノリン、ピリジンのような有機塩基類、水を挙げることができる。また、これらは使用する脱アルキル化剤または脱アラルキル化剤に適宜、適当なものを選択する。

使用される脱アルキル化剤または脱アラルキル化剤としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、三臭化ほう素、三塩化ほう素、三ヨウ化ほう素、塩化アルミニウムのようなルイス

酸類、臭化水素酸、塩酸、臭化水素酢酸溶液のようなブレンステッド酸類、ヨウ化リチウムのような金属塩類、ヨウ化トリメチルシランのようなハロ化シラン類を挙げることができる。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、 $-80$ 乃至 $250^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、 $0.1$ 乃至 $100$ 時間である。

また、R100が置換されていてもよいアラルキル基の場合の、脱アラルキル基工程はA法中に前述した水素添加法により行うことができる。

出発原料に適した条件を選択することにより、選択的脱保護も可能である。

なお、上記方法を補完する文献としては、M. Vivekananda Bhatt, Surendra U. Kulkarniらの「Cleavage of Ethers」Synthesis. (1983), 249およびT.W. Greene, (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley & Sons: J.F.W. McOmis, (Protective Groups in Organic Chemistry), Plenum Pressを挙げることができる。

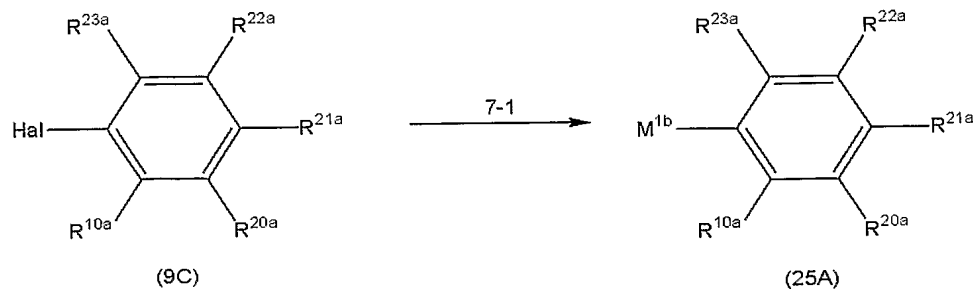
さらに、6-3工程については、前述のA法またはB法に準じて行うことができる。

【0128】

化合物(25A)の製造方法(7法)

【0129】

【化43】



本方法は、不活性溶剤中、パラジウム(0)触媒の存在下、化合物(9C)にホウ素金属試薬またはスズ金属試薬を反応して、化合物(25A)を製造する方法である。

上記スキームにおいて、M<sup>1b</sup>およびHalならびにR<sup>10a</sup>、R<sup>20a</sup>、R<sup>21a</sup>、R<sup>22a</sup>およびR<sup>23a</sup>は前述のものと同意義である。

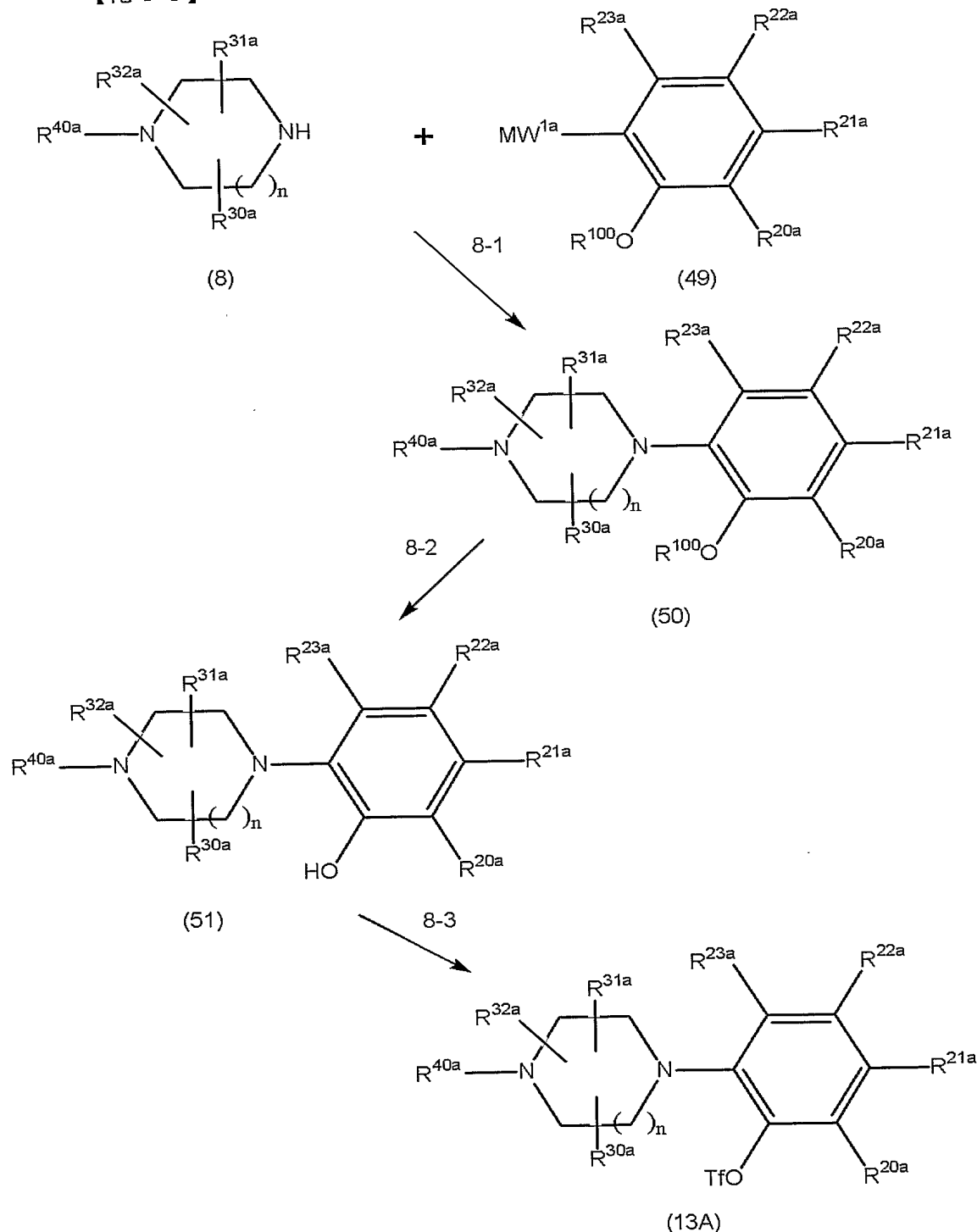
本方法は、4法の(4-2工程)に準じて行うことができる。

【0130】

## 化合物 (13A) の製造方法 (8法)

【0131】

【化44】



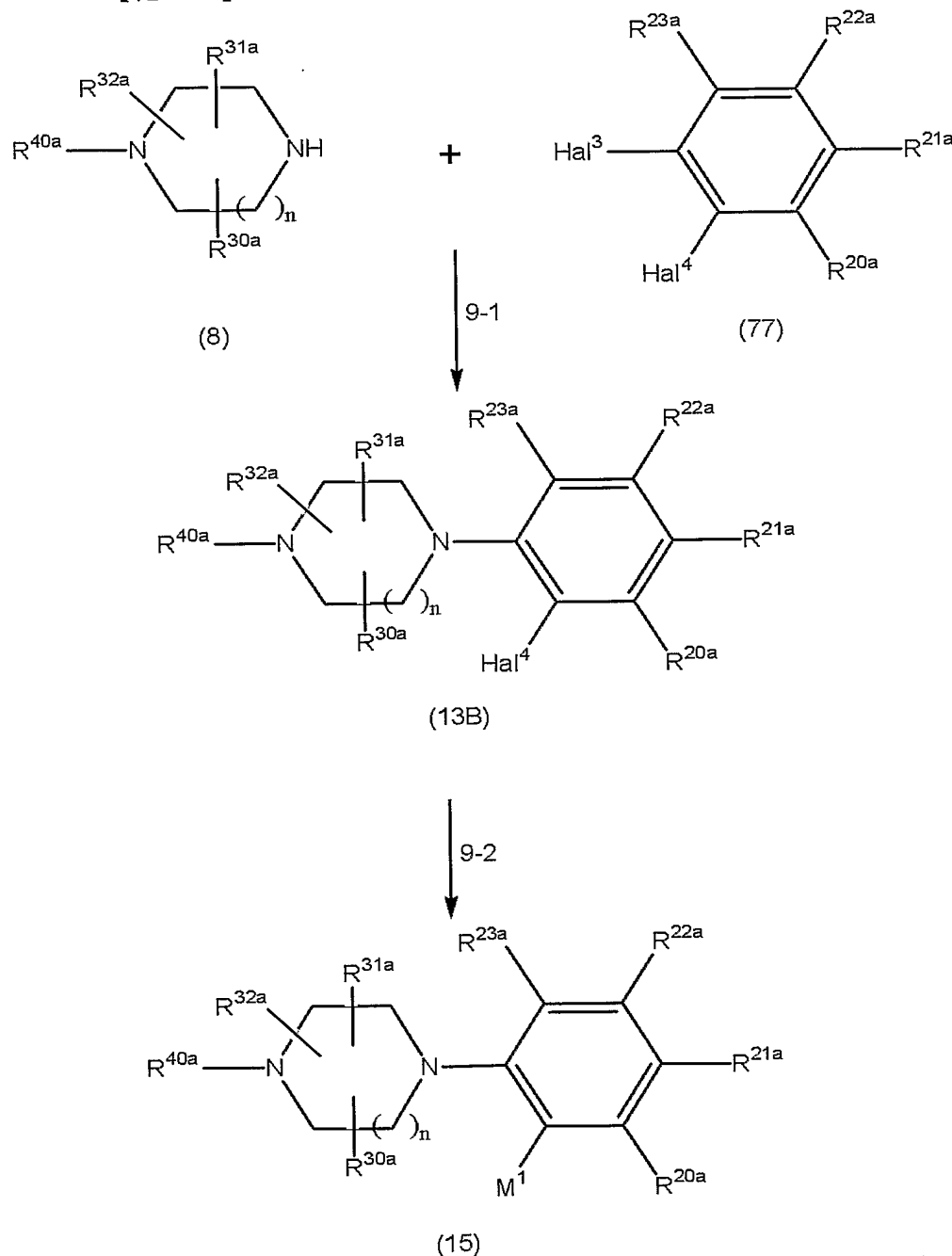
本方法は、不活性溶剤中、パラジウム(0)触媒または銅触媒の存在下、塩基の存在下または非存在下、添加物の存在下または非存在下、不活性気体の雰囲気下または非雰囲気下、化合物(49)と前述の化合物(8)とを反応(アミネーションまたはアミデーション)して、化合物(50)を得て(8-1工程)、ついで、化合物(50)に脱アルキル化剤または脱アラルキル化剤を反応して化合物(51)を得(8-2工程)、さらに、化合物(51)のフェノール性水酸基にトリフルオロメタンスルフォニル基を導入して化合物(13A)を製造する方法(8-3工程)である。

上記スキームにおいて、T f、n および R 1 0 a、R 2 0 a、R 2 1 a、R 2 2 a、R 2 3 a、R 3 0 a、R 3 1 a、R 3 2 a、R 4 0 a および R 1 0 0 は前述のものと同意義である。また、M W 1 a は、前述の M 1 a または W 1 a と同意義である。  
なお、本方法の 8 - 1 工程は、前述の F 法または G 法に準じて行うことができ、また、8 - 2 工程は前述の 6 - 2 工程に準じて行うことができ、8 - 3 工程は前述の A 法または B 法に準じて行うことができる。

化合物(15)および化合物(13B)の製造方法(9法)

【0133】

【化45】



本方法は、不活性溶剤中、パラジウム(0)触媒または銅触媒の存在下、塩基の存在下または非存在下、添加物の存在下または非存在下、不活性気体の雰囲気下または非雰囲気下、化合物(77)と前述の化合物(8)とを反応して化合物(13B)を得(9-1工程)、ついで、化合物(13B)に金属試薬を反応して化合物(15)を製造する方法(9-2工程)である。

上記スキームにおいて、 $n$ および $M^1$ ならびに $R^{20a}$ 、 $R^{21a}$ 、 $R^{22a}$ 、 $R^{23a}$ 、 $R^{30a}$ 、 $R^{31a}$ 、 $R^{32a}$ および $R^{40a}$ は前述のものと同意義である。

$Hal^4$ は塩素原子または臭素原子であり、 $Hal^3$ は $Hal^4$ が臭素原子のときはヨウ素原子であり、 $Hal^4$ が塩素原子のときは臭素原子またはヨウ素原子である。

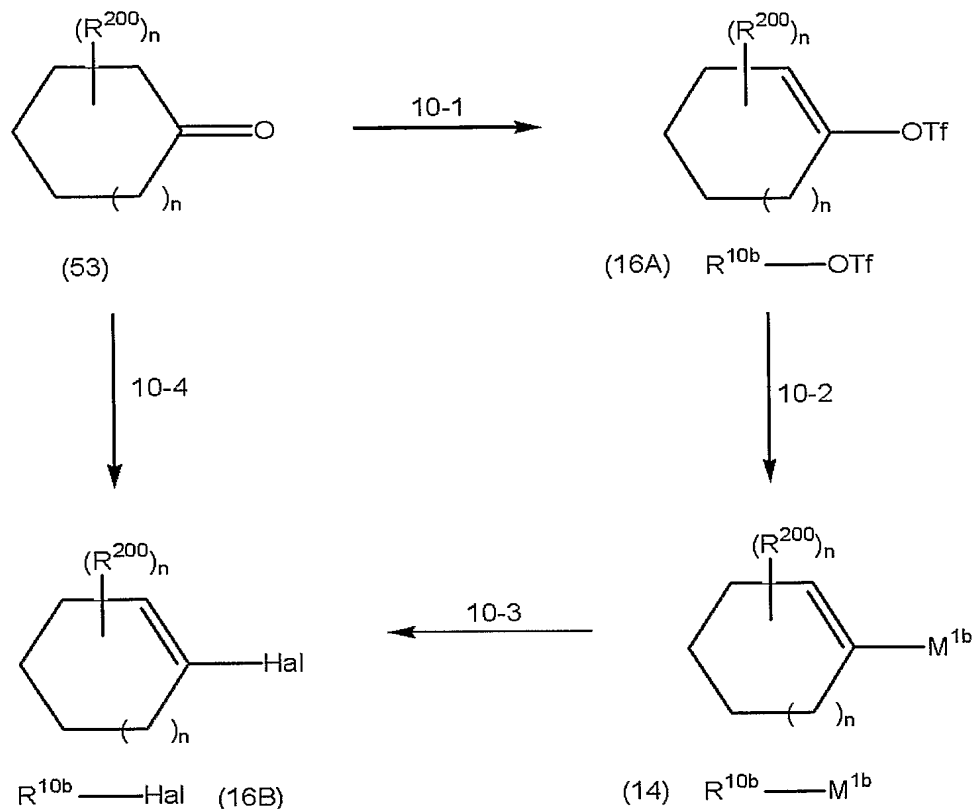
なお、本方法の9-1工程は、前述のF法に準じて行うことができ、また、9-2工程は前述の5-2工程および5-3工程または7法に準じて行うことができる。



化合物 (16A)、化合物 (14) および化合物 (16B) の製造方法 (10法)

【0135】

【化46】



本方法は、不活性溶剤中、不活性気体雰囲気下または非雰囲気下、化合物 (53) に脱離基を導入して化合物 (16A) を得 (10-1工程)、ついで、パラジウム (0価) 触媒の存在下、化合物 (16A) にホウ素金属試薬またはスズ金属試薬を反応して化合物 (14) を得 (10-2工程)、さらに、化合物 (14) にハロゲン化試薬を反応して化合物 (16B) を製造する方法 (10-3工程) である。

また、化合物 (53) に直接、ハロゲン化剤を反応して化合物 (16B) を製造する方法である (10-4工程)。

上記スキームにおいて、 $Tf$ 、 $R^{10a}$ 、 $n$ 、 $M^{1b}$  および  $Hal$  は前述のものと同意義である。また、 $R^{200}$  は、前述の置換基群 A1 に含まれる置換基と同意義を示すか、または、それら置換基上の置換基が保護された基である。

なお、本方法の 10-1 工程は、前述の 4-1 法に準じて行うことができ、また、10-2 工程は、前述の 4-2 法に準じて行うことができ、さらに、10-3 工程は、前述の 4-3 法に準じて行うことができる。10-4 工程に関しては、前述の 4-4 工程に準じて行うことができる。

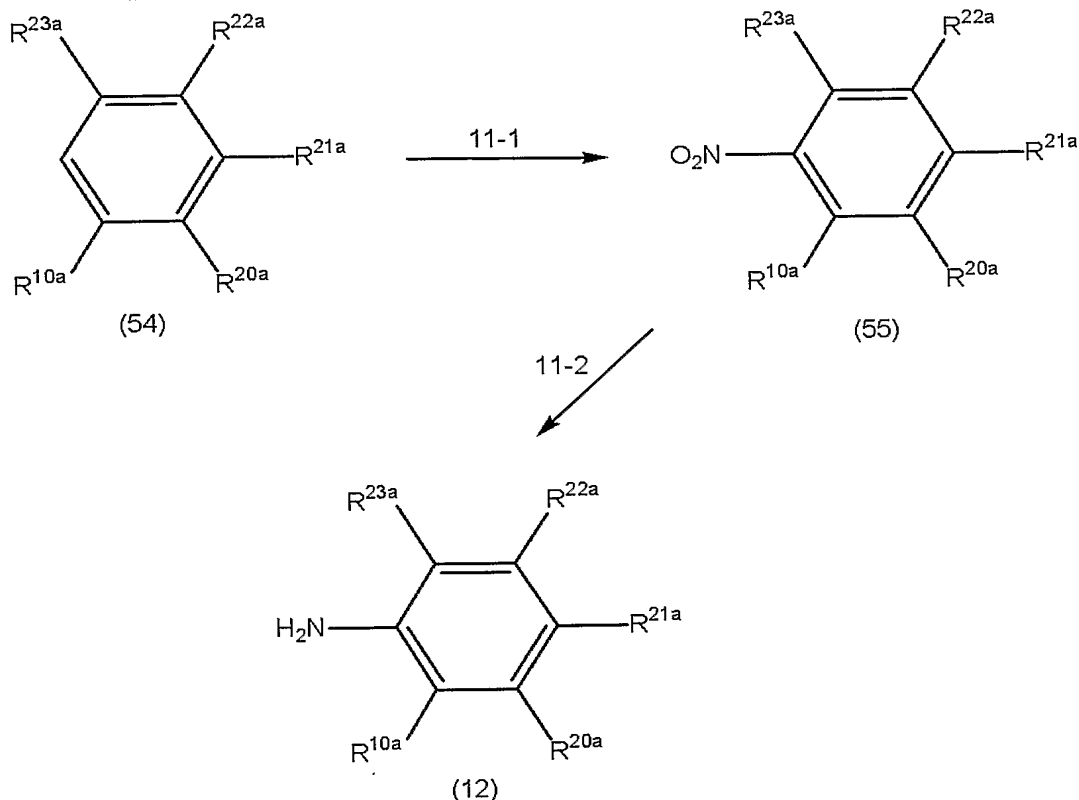
【0136】



化合物(12)の製造方法(11法)

【0137】

【化47】



本方法は、化合物(54)にニトロ化試薬を反応して化合物(55)を得(11-1工程)、ついで、酸の存在下、金属または金属塩を用いて、化合物(55)を還元して化合物(12)を製造する方法(11-2工程)である。

上記スキームにおいて、R<sup>10a</sup>、R<sup>20a</sup>、R<sup>21a</sup>、R<sup>22a</sup>およびR<sup>23a</sup>は前述のものと同意義である。

(11-1工程)

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害する物でなければ特に限定はないが、具体的には硫酸と硝酸の混合溶剤、酢酸と硝酸の混合溶剤を挙げることができ、溶剤である硝酸がニトロ化剤として反応する。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、-20乃至150℃であり、好適には、0乃至80℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.5乃至48時間であり、好適には、1乃至12時間である。

(11-2工程)

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、水、メタノール、エタノールのようなアルコール類、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類、酢酸のような有機酸類またはそれらの混合溶剤を挙げることができ、好適には、エタノール-水混合溶剤、エタノール-ジメチルホルムアミド-水混合溶剤または酢酸である。

使用される金属または金属塩としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、鉄粉、スズ粉、亜鉛粉のような金属類、塩化スズ(II)のような金属塩類を挙げることができ、好適には、金属類(特に、鉄粉)である。

使用される酸としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、酢酸のような有機酸類、塩酸、塩化アンモニウムのような無機酸類を挙げることができ、好適には、塩化アンモニウム)である。

使用される金属または金属塩の当量としては、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、出発原料に対するモル比で 2 乃至 1 5 倍であり、好適には、3 乃至 6 倍である。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、0 乃至 1 5 0 °C であり、好適には、0 乃至 1 0 0 °C である。

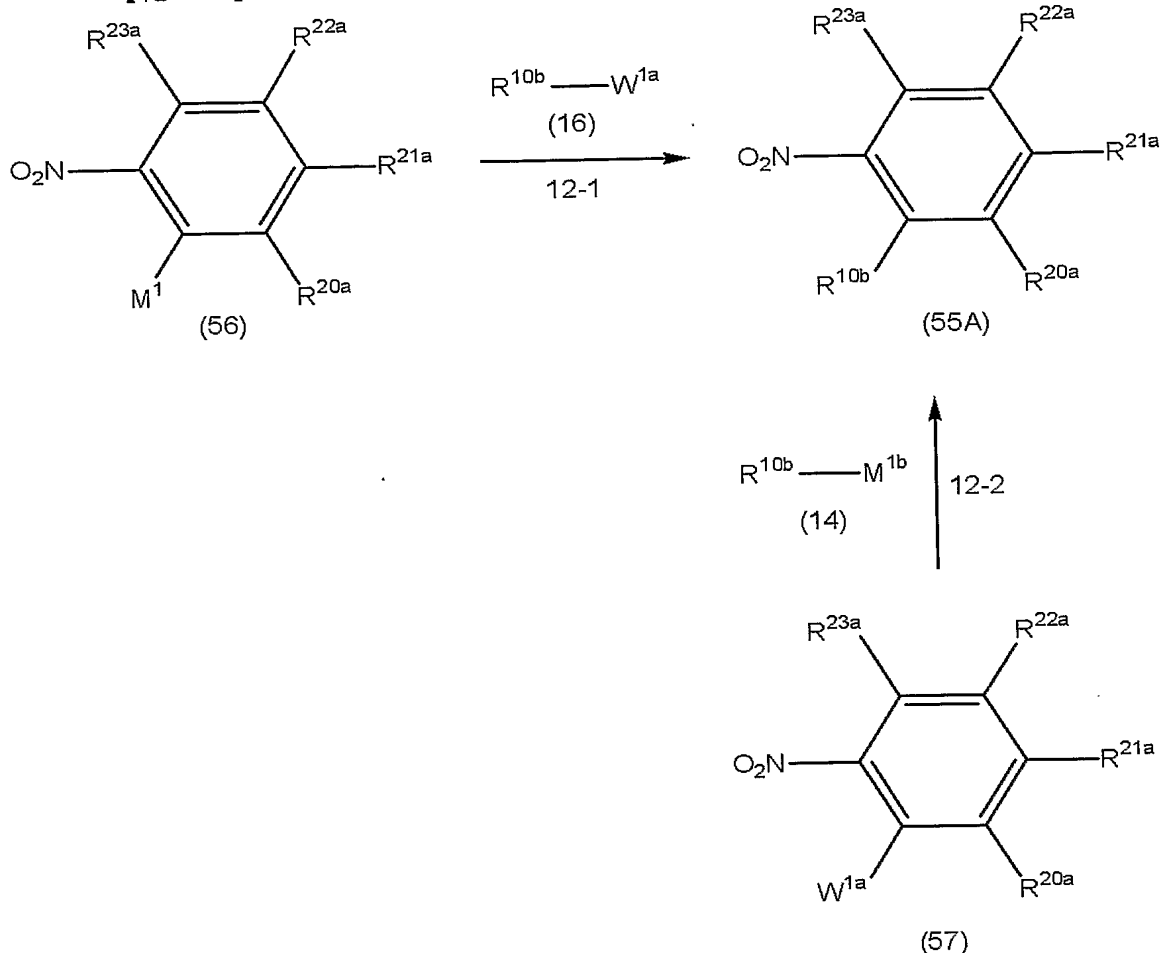
反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0. 5 乃至 4 8 時間であり、好適には、1 乃至 1 2 時間である。

上記化合物 (5 5) または化合物 (1 2) は、上記により得られる反応混合物から前述した方法により単離または精製することができる。

## 化合物(55A)の製造方法(12法)

【0139】

【化48】



本方法は、不活性溶剤中、パラジウム触媒(0)の存在下、不活性気体の雰囲気下または非雰囲気下、塩基の存在下または非存在下、添加物の存在下または非存在下、化合物(56)と前述の化合物(16)とを反応して化合物(55A)を製造する方法(12-1法)、または、化合物(57)と前述の化合物(14)とを反応して化合物(55A)を製造する方法(12-2法)である。

上記スキームにおいて、 $W^{1a}$ および $M^1$ 、 $M^{1b}$ ならびに $R^{10b}$ 、 $R^{20a}$ 、 $R^{21a}$ 、 $R^{22a}$ および $R^{23a}$ は前述のものと同意義である。

なお、本方法の12-1法は、前述のK法に準じて行うことができ、12-2法は、前述のK法に準じて行うことができる。

【0140】

本発明の化合物を医薬として使用する場合、通常、本発明の化合物と適当な添加剤とを混和し、製剤化したものを使用する。ただし、前記は、本発明の化合物を原体のまま医薬として使用することを否定するものではない。

上記添加剤としては、一般に医薬に使用される、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、吸収促進剤等を挙げることができ、所望により、これらを適宜組み合わせ使用することもできる。

【0141】

上記賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、マンニトール、ソルビトール、デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、軽質無水ケイ

酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム等を挙げることができ、

上記結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、マクロゴール等を挙げることができ、

上記滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、ポリエチレングリコール、コロイドシリカ等を挙げることができ、

上記崩壊剤としては、例えば結晶セルロース、寒天、ゼラチン、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム等を挙げることができる。

上記着色剤としては、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、カルミン、カラメル、 $\beta$ -カロチン、酸化チタン、タルク、リン酸リボフラビンナトリウム、黄色アルミニウムレーキ等、医薬品に添加することが許可されているものを挙げることができ、

上記矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜腦、桂皮末等を挙げることができ、

上記乳化剤または界面活性剤としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、モノステアリン酸グリセリン、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等を挙げることができ、

上記溶解補助剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、安息香酸ベンジル、エタノール、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリソルベート 80、ニコチン酸アミド等を挙げることができ、

上記懸濁化剤としては、前記界面活性剤のほか、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子を挙げることができ、

上記等張化剤としては、ブドウ糖、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール等を挙げることができ、

上記緩衝剤としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液を挙げることができ、

上記防腐剤としては、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等を挙げることができ、

上記抗酸化剤としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等を挙げることができ、

上記安定化剤としては、一般に医薬に使用されるものを挙げることができる。

上記吸収促進剤としては、一般に医薬に使用されるものを挙げることができる。

#### 【0142】

また、上記製剤としては、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤のような経口剤；坐剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤のような外用剤または注射剤を挙げることができる。

上記経口剤は、上記添加剤を適宜組み合わせさせて製剤化する。なお、必要に応じてこれらの表面をコーティングしてもよい。

上記外用剤は、上記添加剤のうち、特に賦形剤、結合剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤または吸収促進剤を適宜組み合わせさせて製剤化する。

上記注射剤は、上記添加剤のうち、特に乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤または吸収促進剤を適宜組み合わせさせて製

剤化する。

本発明の化合物を医薬として使用する場合、その使用量は症状や年齢により異なるが、通常、経口剤の場合には、0.15乃至5000mg（好ましくは0.5乃至1500mg）、外用剤の場合には、0.5乃至1500mg（好ましくは1.5乃至500mg）、注射剤の場合には、0.3乃至5000mg（好ましくは1乃至500mg）を1日に1回投与または2乃至6回に分けて使用する。なお、上記経口剤および注射剤については、実際に投与する値を、また、外用剤については、実際に生体に吸収される値を示している。

【0143】

本発明の化合物（1）は、例えば、以下の実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明の化合物は、如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

【実施例】

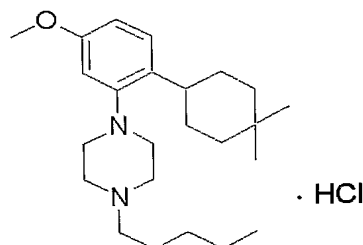
【0144】

（実施例1）

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩

【0145】

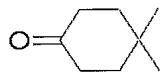
【化49】



4,4-ジメチルシクロヘキサノン

【0146】

【化50】



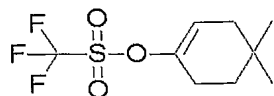
参考文献: Bruce H. Lipshutz, John Keith, Patrick Papa, and Randall Vivian, Tetrahedron Lett., 1998, 39, 4627.

（1a）

トリフルオロメタンスルホン酸4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル  
エステル

【0147】

【化51】



ビス（トリメチルシリル）アミドリチウム（1Mテトラヒドロフラン溶液、172mL、172mmol）、無水テトラヒドロフラン（400mL）の混合物を攪拌し、窒素気流中ドライアイス-アセトン浴で-70℃以下に冷却した。その溶液に、4,4-ジメチルシクロヘキサノン（18g、143mmol）の無水テトラヒドロフラン溶液（100mL）を30分間で滴下した。同条件下で2時間10分攪拌した後、反応液にN-フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（54g、150mmol）を加え、徐々に室温まで昇温させながら16時間攪拌した。

反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を停止させた。その混合液にヘキサ

ンと水を加えて、有機層、および水層をそれぞれ分取した。この有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。また水層はヘキサンで再抽出し、上記有機層と同様の処理を行った。2つの有機層を合わせた後、乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物 26.8 g を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.97 (s, 6H), 1.54 (t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 1.96-1.98 (m, 2H), 2.31-2.36 (m, 2H), 5.66-5.69 (m, 1H).

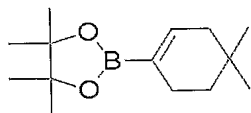
【0148】

(1b)

2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン

【0149】

【化52】



実施例 (1a) で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニルエステル (19 g, 73.4 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (21.5 g, 84.6 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム (II) ジクロロメタンコンプレックス (3 g, 3.68 mmol)、および酢酸カリウム (21.7 g, 221 mmol) の混合物に、ジオキサン (200 mL) を加えて、窒素気流中外温 80°C で 17 時間撹拌した。

反応液を室温まで空冷後、セライトに通し不溶物を濾去した。得られた濾液を減圧下で濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えて有機層を分取した。この有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物 12.5 g を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.88 (s, 6H), 1.26 (s, 12H), 1.32 (t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 1.85-1.87 (m, 2H), 2.10-2.15 (m, 2H), 6.49-6.51 (m, 1H).

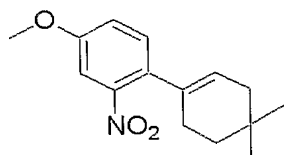
【0150】

(1c)

1-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-メトキシ-2-ニトロベンゼン

【0151】

【化53】



4-ブロモ-3-ニトロアニソール (3.3 g, 14.1 mmol)、実施例 (1b) で製造された 2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン (4.0 g, 16.9 mmol)、三りん酸カリウム (4.5 g, 21.3 mmol)、1,2-ジメトキシエタン (30 mL) の混合物を窒素気流中室温で撹拌しながら、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.82 g, 0.71 mmol) を加えた。次いでこの混合物を外温 80°C で 24 時間撹拌した。

反応液を室温まで冷却後、飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去した後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物 3.5 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.99 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.49 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 1.78-1.90 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 5.49-5.54 (m, 1H), 7.04 (dd,  $J=8.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H).

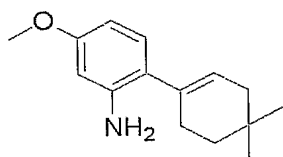
【0152】

(1 d)

2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニルアミン

【0153】

【化54】



実施例 (1 c) で製造された 1-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-メトキシ-2-ニトロベンゼン (3.5 g, 13.4 mmol) のエタノール (30 mL) 溶液に、塩化アンモニウム (2.9 g, 54 mmol) の水溶液 (5 mL)、鉄粉 (1.5 g, 26.8 mmol) を加え外温  $90^\circ\text{C}$  で 1 時間 30 分撹拌した。反応液をセライトに通し、濾液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去した。濾液を減圧下濃縮し、標題化合物 3.35 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.99 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.50 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 1.94-1.98 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 5.62-5.66 (m, 1H), 6.24 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.29 (dd,  $J=8.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.88 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

NH 2 の 2 H は特定できなかった。

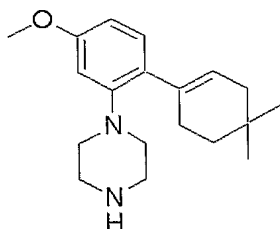
【0154】

(1 e)

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]ピペラジン

【0155】

【化55】



実施例 (1 d) で製造された 2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニルアミン (3.35 g, 14.5 mmol)、ビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩 (3.1 g, 17.4 mmol) の 1,2-ジクロロベンゼン (10 mL) 溶液を  $210^\circ\text{C}$  で 30 分撹拌した。途中数回窒素ガスにより、反応容器内の過剰の塩化水素ガスを除去した。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル

／ヘキサン)で精製して標題化合物 2. 1 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 0.97 (s, 6H), 1.44 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.34-2.48 (m, 2H), 2.94-3.32 (m, 8H), 3.78 (s, 3H), 5.58-5.66 (m, 1H), 6.48 (dd,  $J=8.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.50 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.99 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

NH の 1 H は特定できなかった。

MS  $m/e$  (ESI) 301 ( $\text{MH}^+$ ).

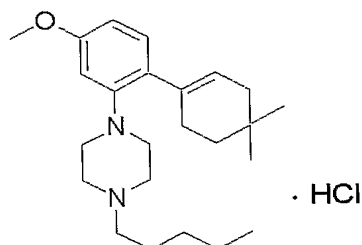
【0156】

(1 f)

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩

【0157】

【化56】



実施例 (1 e) で製造した 1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]ピペラジン (90 mg, 0.29 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に *n*-吉草酸アルデヒド (31 mg, 0.36 mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (95 mg, 0.59 mmol)、および酢酸 (35 mg, 0.59 mmol) を順次加え 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去した後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル／ヘキサン) で精製して 1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]-4-ペンチルピペラジン 110 mg を淡黄色油状物として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 371 ( $\text{MH}^+$ ).

【0158】

得られた化合物を酢酸エチルに溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加え 30 分室温で攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテルを加え、ろ取して標題化合物 50 mg を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 0.97 (s, 3H), 0.97 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.00 (s, 3H), 1.34-1.50 (m, 8H), 1.72-1.85 (m, 4H), 2.94-3.40 (m, 6H), 3.45-3.88 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 5.62-5.68 (m, 1H), 6.48-6.64 (m, 3H).

MS  $m/e$  (ESI) 371 ( $\text{MH}^+$ ).

【0159】

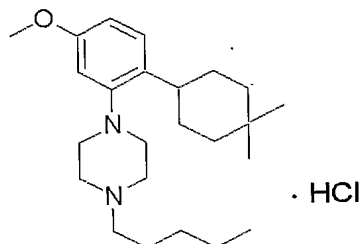
(1 g)

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩

【0160】



## 【化57】



実施例(1f)で製造した1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩(44mg)のメタノール(5mL)溶液に10%パラジウムカーボン(100mg)を加え水素雰囲気下で17時間攪拌した。反応液をセライトに通し、濾液を減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、ろ取して標題化合物17mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$ : 0.97 (s, 3H), 0.96 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.04 (s, 3H), 1.36-1.86 (m, 14H), 2.8-2.95 (m, 1H), 3.06-3.40 (m, 10H), 3.77 (s, 3H), 6.70 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.74 (dd,  $J=8.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

MS  $m/e$  (ESI) 373( $\text{MH}^+$ ).

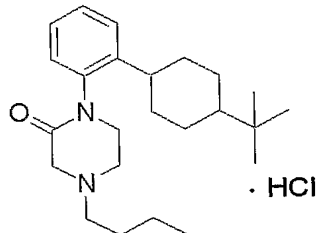
## 【0161】

(実施例2)

4-ブチル-1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-2-オン 塩酸塩

## 【0162】

## 【化58】

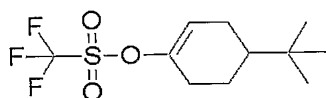


(2a)

トリフルオロメタンスルホン酸4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニルエステル

## 【0163】

## 【化59】



ジイソプロピルアミン(22mL, 0.157mol)の無水テトラヒドロフラン溶液(500mL)を窒素気流中ドライアイス-アセトン浴で $-70^\circ\text{C}$ 以下に冷却した。攪拌したその溶液に、*n*-ブチルリチウム(1.56Mヘキサン溶液、100mL, 0.156mol)を徐々に15分で滴下した。次いでこの反応液を $-10^\circ\text{C}$ まで昇温させてから再び $-70^\circ\text{C}$ 以下に冷却した。10分攪拌後、その反応液に4-*t*-ブチルシクロヘキサノン(20.05g, 0.13mol)の無水テトラヒドロフラン溶液(100mL)を徐々に15分で滴下した。30分攪拌後、その反応液に*N*-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(51.09g, 0.143mol)の無水テトラヒドロフラン溶液(200mL)を徐々に15分で滴下して30分攪拌した。次にドライアイス浴を氷浴にかえて30分攪拌した後、室温でさらに30分攪拌した。

反応液に酢酸エチルと飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を無

水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、*t*-ブチル基部位のラセミ体として淡黄色油状物の標題化合物 33. 1 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.90 (s, 9H), 1.24-1.44 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.32-2.46 (m, 2H), 5.72-5.76 (m, 1H).

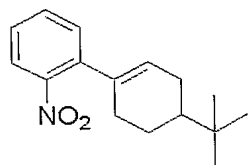
【0164】

(2b)

1- (4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル) -2-ニトロベンゼン

【0165】

【化60】



実施例 (2a) で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニルエステル (7.16 g, 25 mmol)、2-ニトロフェニル硼酸 (5 g, 30 mmol)、2N炭酸ナトリウム水溶液 (25 mL)、トルエン (70 mL) 及びエタノール (35 mL) の混合物を窒素気流中室温で攪拌した。この混合物にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (1.5 g, 1.3 mmol) を加えた。次いでこの混合物を外温 90℃ で 1 時間 30 分攪拌した。

反応液に酢酸エチル、水及び飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、*t*-ブチル基部位のラセミ体として黄褐色油状物の標題化合物 4.89 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.90 (s, 9H), 1.32-1.44 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 2H), 2.14-2.28 (m, 2H), 2.28-2.40 (m, 1H), 5.62-5.66 (m, 1H), 7.26 (dd,  $J = 7.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (ddd,  $J = 8.0, 7.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (td,  $J = 7.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (dd,  $J = 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H).

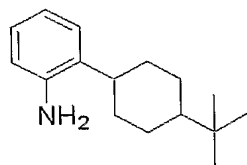
【0166】

(2c)

2- (4-*t*-ブチルシクロヘキシル) フェニルアミン

【0167】

【化61】



実施例 (2b) で製造された 1- (4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル) -2-ニトロベンゼン (4.89 g, 18.86 mmol)、10%パラジウムカーボン (1.5 g) 及び酢酸エチル (25 mL) の混合物を室温下風船を用い、常圧で 4 時間水素添加した。

反応液を濾過して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として淡褐色油状物の標題化合物 3.34 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.86 (s, 9H x 0.6), 0.89 (s, 9H x 0.4), 1.08-1.50 (m, 4H), 1.60-2.14 (m, 5H), 2.36-2.46 (m, 1H x 0.4), 2.90-2.96 (m, 1H x 0.6), 3.63 (brs, 2H), 6.64-6.69 (m,

1H), 6.73-6.79 (m, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.10 (dd, J= 7.6, 1.2Hz, 1H x 0.4), 7.34 (dd, J= 7.6, 1.2Hz, 1H x 0.6).

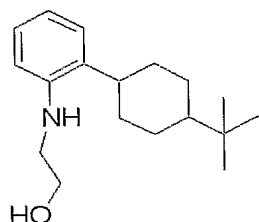
【0168】

(2d)

2-[2-(4-tert-butylcyclohexyl)フェニルアミノ]エタノール

【0169】

【化62】



実施例(2c)で製造された2-(4-tert-butylcyclohexyl)フェニルアミン(1.2g, 5.19mmol)、2-ブロモエタノール(0.76mL, 10.72mmol)、トリエチルアミン(1.12mL, 8.04mmol)及びトルエン(20mL)の混合物を窒素気流中16時間20分加熱還流した。

反応液に酢酸エチルと水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、tert-butylcyclohexyl基部位のジアステレオマー混合物として淡赤色油状物の標題化合物538mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.86 (s, 9H x 0.6), 0.90 (s, 9H x 0.4), 1.08-1.50 (m, 4H), 1.60-2.12 (m, 5H), 2.36-2.45 (m, 1H x 0.4), 2.91-2.96 (m, 1H x 0.6), 3.33-3.38 (m, 2H), 3.85-3.92 (m, 2H), 6.67 (dd, J= 8.0, 1.2Hz, 1H x 0.6), 6.68 (dd, J= 8.0, 1.2Hz, 1H x 0.4), 6.75 (td, J= 8.0, 1.2Hz, 1H x 0.6), 6.76 (td, J= 8.0, 1.2Hz, 1H x 0.4), 7.08-7.15 (m, 1H+1H x 0.4), 7.37 (dd, J= 8.0, 1.2Hz, 1H x 0.6).

NHおよびOHの各1Hは特定できなかった。

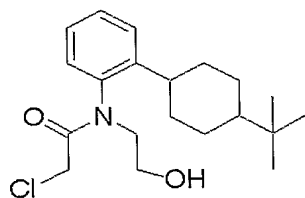
【0170】

(2e)

N-[2-(4-tert-butylcyclohexyl)フェニル]-2-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド

【0171】

【化63】



実施例(2d)で製造された2-[2-(4-tert-butylcyclohexyl)フェニルアミノ]エタノール(248mg, 0.9mmol)の無水テトラヒドロフラン(5mL)を窒素気流中氷水で冷却した。そこに、塩化クロロアセチル(0.08mL, 1mmol)を加え、40分間攪拌した。

反応液に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、tert-butylcyclohexyl基部位のジアステレオマ

一混合物として無色油状物の標題化合物 258 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.88 (s, 9H x 0.4), 0.92 (s, 9H x 0.6), 1.08-1.20 (m, 1H), 1.21-1.32 (m, 2H), 1.42-1.94 (m, 6H), 2.54 (tt,  $J=12.0, 3.2\text{Hz}$ , 1H x 0.4), 2.74-2.85 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H x 0.6), 3.22 (dd,  $J=4.8, 4.0\text{Hz}$ , 1H x 0.4), 3.25 (dd,  $J=4.8, 4.0\text{Hz}$ , 1H x 0.6), 3.69-3.90 (m, 4H), 4.38-4.47 (m, 1H), 7.21 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H x 0.6), 7.21 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H x 0.4), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H+1H x 0.4), 7.58 (dd,  $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H x 0.6).

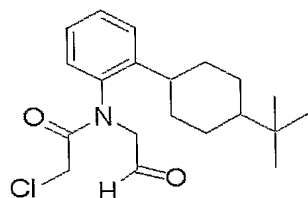
【0172】

(2 f)

N-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-2-クロロ-N-(2-オキソエチル)アセトアミド

【0173】

【化64】



オキサリクロリド (0.24 mL, 2.75 mmol) の無水ジクロロメタン溶液 (5 mL) を窒素気流中ドライアイス-アセトン浴で  $-65^\circ\text{C}$  以下に冷却した。そこに、無水ジメチルスルホキシド (0.38 mL, 5.35 mmol) の無水ジクロロメタン溶液 (5 mL) を徐々に8分で滴下した。次いでこの反応液を  $-20^\circ\text{C}$  まで昇温させてから再び  $-65^\circ\text{C}$  以下に冷却した。その反応液に実施例 (2 e) で製造された N-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-2-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド (256 mg, 0.727 mmol) の無水ジクロロメタン溶液 (5 mL) を徐々に11分で滴下した。30分攪拌後トリエチルアミン (0.96 mL, 6.89 mmol) を加え、反応液を徐々に室温まで昇温させた。

反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチル及び水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して濾液を減圧下濃縮後、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として、淡黄色油状物の標題化合物の粗生成物 303 mg を得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

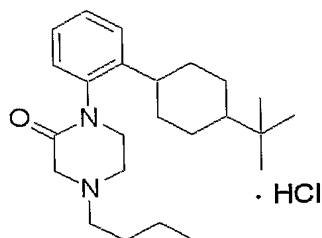
【0174】

(2 g)

4-ブチル-1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジニ-2-オン 塩酸塩

【0175】

【化65】



実施例 (2 f) で製造された N-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-2-クロロ-N-(2-オキソエチル)アセトアミドの粗生成物 (301 mg) の1, 2-ジクロロエタン溶液 (7 mL) を窒素気流中氷水で冷却した。そこに、モレキュラー

シーブ 4 Å (150 mg)、*n*-ブチルアミン (0.091 mL, 0.921 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (187 mg, 0.882 mmol) を順次加え、徐々に室温まで昇温させながら 20 時間攪拌した。

不溶物を濾去し、濾液に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチル及び水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製後、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として、淡黄色油状物の 4-ブチル-1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-2-オン 163 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.88 (s, 9H x 0.4), 0.89 (s, 9H x 0.6), 0.95 (t, J= 7.2Hz, 3H), 1.03-2.00 (m, 13H), 2.40-2.51 (m, 2H+1H x 0.4), 2.64-2.77 (m, 1H), 2.86-3.00 (m, 1H+1H x 0.6), 3.16 (d, J= 16.4Hz, 1H x 0.6), 3.24 (d, J= 16.4Hz, 1H x 0.4), 3.37-3.45 (m, 2H), 3.62-3.73 (m, 1H), 7.12 (dd, J= 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.21-7.36 (m, 2H+1H x 0.4), 7.56 (dd, J= 7.6, 1.2Hz, 1H x 0.6).

【0176】

得られた化合物を酢酸エチルに溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。この溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固化させた。これをトリチュレーションして濾取後減圧乾燥し、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として淡褐色固体の標題化合物 102 mg を得た。

MS m/e (ESI) 371(MH<sup>+</sup>).

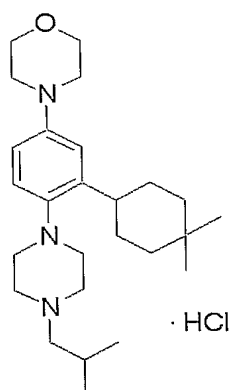
【0177】

(実施例 3)

4-[3-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)フェニル]モルホリン 塩酸塩

【0178】

【化 66】

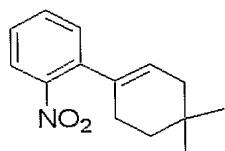


(3a)

1-(4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-2-ニトロベンゼン

【0179】

【化 67】



2-ニトロフェニルボロン酸 (14.2 g, 85.19 mmol) のトルエン (250 mL) -エタノール (125 mL) 混合溶液に、実施例 (1a) で製造されたトリフル

オロメタンスルホン酸 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニルエステル (20 g, 77.44 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (4.5 g, 3.87 mmol)、および 2N 炭酸ナトリウム水溶液 (128 mL, 256 mmol) を加えた。この混合物を窒素気流下、外温 100℃ で 1 時間 45 分撹拌した。

反応液を室温まで空冷した後、セライトに通して不溶物を濾去した。得られた濾液に酢酸エチルと水を加えて、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 16.3 g を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.00 (s, 6H), 1.51 (t, J= 6.4Hz, 2H), 1.92-1.94 (m, 2H), 2.24-2.29 (m, 2H), 5.55-5.57 (m, 1H), 7.27 (dd, J= 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.34 (ddd, J= 7.6, 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.50 (ddd, J= 7.6, 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.77 (dd, J= 7.6, 1.6Hz, 1H).

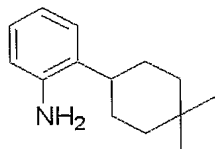
【0180】

(3b)

2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニルアミン

【0181】

【化68】



実施例 (3a) で製造された 1- (4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) -2-ニトロベンゼン (16.3 g, 70.5 mmol)、10%パラジウムカーボン (1 g)、および酢酸エチル (100 mL) の混合物を室温下風船を用いて常圧で、14 時間 30 分水素添加した。

反応液を濾過して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣、10%パラジウムカーボン (3 g)、およびエチルアルコール (200 mL) の混合物を室温下風船を用いて常圧で、30 時間 30 分水素添加した。

反応後、反応液を濾過して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 11.79 g を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.97 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.36 (td, J= 13.2, 4.0Hz, 2H), 1.47-1.73 (m, 6H), 2.38 (tt, J= 11.6, 3.6Hz, 1H), 3.63 (brs, 2H), 6.68 (dd, J= 7.6, 1.6Hz, 1H), 6.77 (ddd, J= 7.6, 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.01 (ddd, J= 7.6, 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.14 (dd, J= 7.6, 1.6Hz, 1H).

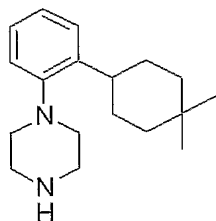
【0182】

(3c)

1- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン

【0183】

【化69】



実施例 (3 b) で製造された 2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニルアミン (1.1. 79 g, 57. 98 mmol) の 1, 2-ジクロロベンゼン溶液 (30 mL) に、ビス (2-クロロエチル) アミン塩酸塩 (12. 42 g, 69. 58 mmol) を加えて、窒素気流中外温 200 °C で 2 時間 30 分撹拌した。途中、反応容器内に窒素気流を数回流し、塩化水素ガスを除去した。

反応液を室温まで空冷した後、酢酸エチルと飽和重曹水を加えて、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 12. 15 g を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.97 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.34 (td, J= 12.8, 4.4Hz, 2H), 1.48-1.68 (m, 6H), 2.82-2.84 (m, 4H), 2.95-3.03 (m, 5H), 7.05-7.27 (m, 4H).

NH の 1 H は特定できなかった。

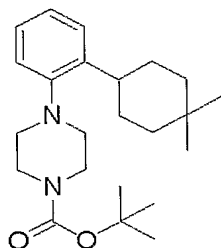
【0184】

(3 d)

4- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【0185】

【化70】



実施例 (3 c) で製造された 1- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン (11 g, 40. 4 mmol)、トリエチルアミン (6. 2 mL, 44. 4 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (247 mg, 2. 02 mmol)、およびジクロロメタン (180 mL) の混合物を窒素気流中氷水冷却下撹拌した。そこに二炭酸ジ t-ブチル (9. 7 g, 44. 4 mmol) とジクロロメタン (20 mL) の混合物を加えた。

同条件下で 2 時間 50 分撹拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ジクロロメタンで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 14. 89 g を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.96 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.31 (td, J= 12.8, 4.4Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.49-1.69 (m, 6H), 2.81 (brs, 4H), 2.95-3.02 (m, 1H), 3.57 (brs, 4H), 7.06 (dd, J= 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.10 (ddd, J= 7.6, 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.16 (ddd, J= 7.6, 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J= 7.6, 2.0Hz, 1H).

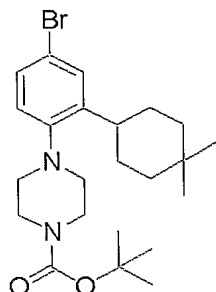
【0186】

(3 e)

4- [4-ブロモ-2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【0187】

## 【化 7 1】



実施例 (3 d) で製造された 4- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (8 g, 21.5 mmol)、酢酸ナトリウム (17.6 g, 215 mmol)、およびメタノール (300 mL) の混合物を窒素気流中室温下撹拌した。そこに臭素 (1.1 mL, 21.5 mmol) を 20 分間で滴下して、同条件下 17 時間撹拌した。そこにさらに、酢酸ナトリウム (8.8 g, 107.5 mmol) を加え、臭素 (0.4 mL, 7.8 mmol) を滴下して、同条件下 1 時間撹拌した。

反応液に飽和亜硫酸水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 7.97 g を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.96 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.24-1.34 (m, 2H), 1.41-1.64 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 2.77 (brs, 4H), 2.89-2.97 (m, 1H), 3.55 (brs, 4H), 6.92 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (dd,  $J=8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H).

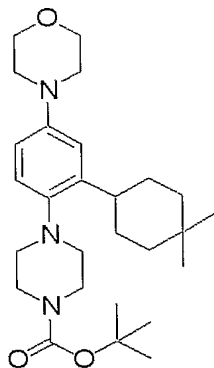
【0188】

(3 f)

4- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) -4-モルホリン-4-イルフェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【0189】

【化 7 2】



実施例 (3 e) で製造された 4- [4-ブromo-2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (1 g, 2.22 mmol)、モルホリン (290 mg, 3.32 mmol)、ナトリウム t-ブトキシド (533 mg, 5.55 mmol)、酢酸パラジウム (II) (50 mg, 0.222 mmol)、トリ- t-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (193 mg, 0.666 mmol) およびキシレン (10 mL) の混合物を窒素気流下、外温 100°C で 1 時間 15 分撹拌した。

反応液を室温まで空冷した後、セライトに通し不溶物を濾去して、得られた濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン



)で精製して標題化合物 864 mg を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.96 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.23-1.66 (m, 8H), 1.48 (s, 9H), 2.75 (s, 4H), 2.93-3.01 (m, 1H), 3.12 (m, 4H), 3.49 (brs, 4H), 3.86 (m, 4H), 6.70 (dd,  $J=8.8$ , 2.8Hz, 1H), 6.83 (d,  $J=2.8$ Hz, 1H), 7.01 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H).

NHの1Hは特定できなかった。

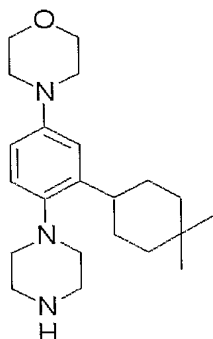
【0190】

(3 g)

4-[3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-ピペラジン-1-イルフェニル]  
モルホリン

【0191】

【化73】



実施例 (3 f) で製造された 4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-モルホリン-4-イルフェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル (864 mg, 1.89 mmol) の酢酸エチル (15 mL) -ジクロロメタン (2 mL) 混合溶液を窒素気流中室温下で攪拌した。そこに 4 N塩化水素酢酸エチル溶液 (15 mL, 60 mmol) を滴下して、同条件下 12 時間攪拌した。

反応後、反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした。これにクロロホルムと水を加えてクロロホルムで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、この濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 621 mg を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.97 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.31-1.64 (m, 8H), 2.77-2.93 (m, 4H), 2.96-3.01 (m, 5H), 3.11-3.14 (m, 4H), 3.85-3.87 (m, 4H), 6.72 (dd,  $J=8.8$ , 2.8Hz, 1H), 6.84 (d,  $J=2.8$ Hz, 1H), 7.07 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H).

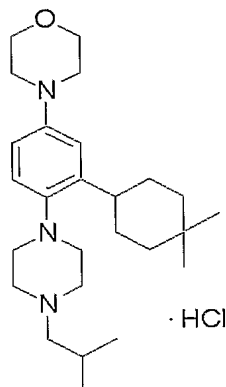
【0192】

(3 h)

4-[3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)フェニル]モルホリン 塩酸塩

【0193】

## 【化 7 4】



実施例 (3 g) で製造された 4-[3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-ピペラジン-1-イルフェニル] モルホリン (100 mg, 0.28 mmol)、イソブチラルデヒド (40 mg, 0.559 mmol) およびテトラヒドロフラン (2 mL) の混合物に、窒素気流中室温下でトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (119 mg, 0.559 mmol) を加えた。

2 時間 50 分攪拌後、この反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して 4-[3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)フェニル] モルホリン 114 mg を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.93 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H), 0.97 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.34 (td,  $J=12.8, 4.8\text{Hz}$ , 2H), 1.43-1.62 (m, 6H), 1.83 (dq,  $J=7.2, 6.4\text{Hz}$ , 1H), 2.16 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.53 (brs, 4H), 2.82-2.85 (m, 4H), 2.93-3.01 (m, 1H), 3.11-3.13 (m, 4H), 3.85-3.87 (m, 4H), 6.71 (dd,  $J=8.8, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.83 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.09 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H).

## 【0194】

これを酢酸エチル-ジクロロメタン混合溶媒に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。生成した塩酸塩を濾取して標題化合物 127 mg を無色固体として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 414 ( $\text{MH}^+$ ).

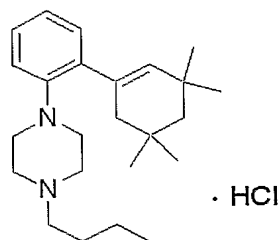
## 【0195】

(実施例 4)

1-ブチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

## 【0196】

## 【化 7 5】

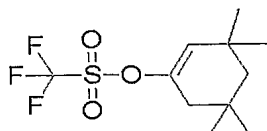


(4 a)

トリフルオロメタンスルホン酸 3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニルエステル

## 【0197】

## 【化 76】



3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサノン (12.8 g, 82.98 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (300 mL) を窒素気流中ドライアイス-アセトン浴で -70℃以下に冷却した。攪拌したその溶液に、ビス (トリメチルシリル) アミドリチウム (1 M テトラヒドロフラン溶液、100 mL, 100 mmol) を徐々に 15 分で滴下した。同条件下で 40 分攪拌した後、その反応液に N-フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) (32.51 g, 91 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (150 mL) を加え、徐々に室温まで昇温させながら 13 時間 30 分攪拌した。

反応液に酢酸エチルと飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 23.65 g を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.04 (s, 6H), 1.09 (s, 6H), 1.35 (s, 2H), 2.08 (s, 2H), 5.51 (s, 1H).

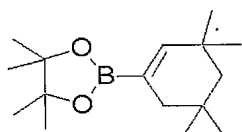
## 【0198】

(4b)

4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) [1, 3, 2]ジオキサボロラン

## 【0199】

## 【化 77】



実施例 (4a) で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニルエステル (45.94 g, 0.16 mol) のジオキサボロラン溶液 (500 mL) に、ビス (ピナコラート) ジボロン (44.9 g, 0.177 mol)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム (II) ジクロロメタンコンプレックス (4 g, 4.9 mmol) 及び酢酸カリウム (47.3 g, 0.482 mol) を加えて外温 80℃で 16 時間 30 分攪拌した。

反応液に酢酸エチル、水及び飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 39.27 g を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.92 (s, 6H), 1.01 (s, 6H), 1.27 (s, 12H), 1.31 (s, 2H), 1.84 (d, J= 1.6Hz, 2H), 6.26 (t, J= 1.6Hz, 1H).

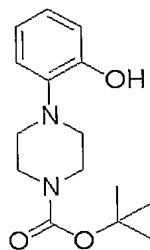
## 【0200】

(4c)

4-(2-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【0201】

## 【化78】



2-(1-ピペラジノ)フェノール (3.56 g, 20 mmol) のアセトニトリル懸濁液 (15 mL) を室温で攪拌した。そこに二炭酸ジ t-ブチル (4.8 g, 22 mmol) のアセトニトリル溶液 (15 mL) を加えた。

1時間攪拌後、不溶物を濾去し濾液を濃縮した。残渣にヘキサンを加えてトリチュレーションした。得られた固体を濾取し減圧乾燥後、標題化合物の粗生成物 5.35 g を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.49 (s, 9H), 2.82 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.59 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 6.87 (td,  $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (dd,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.07-7.14 (m, 2H).

OH の 1 H は特定できなかった。

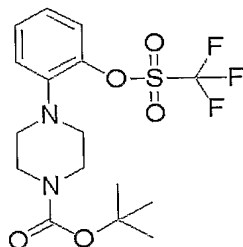
## 【0202】

(4d)

4-(2-トリフルオロメタンスルホニルオキシフェニル)ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【0203】

## 【化79】



実施例 (4c) で製造された 4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (4.61 g, 16.56 mmol)、トリエチルアミン (11.5 mL, 82.5 mmol) 及びジクロロメタン (100 mL) の混合物を窒素気流中氷浴を用いて冷却した。その混合物を攪拌しながら、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (4 mL, 23.78 mmol) を徐々に 40 分で滴下した。

同条件下で 17 分攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチル及び水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で 2 回次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 5.54 g を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.48 (s, 9H), 2.95 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.62 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.18 (dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (ddd,  $J=7.2, 7.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H).

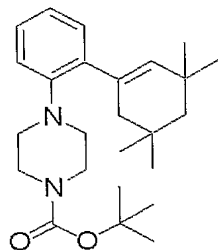
## 【0204】

(4e)

4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【0205】

## 【化 80】



実施例 (4 d) で製造された 4- (2-トリフルオロメタンスルホニルオキシフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル (6.16 g, 15 mmol)、実施例 (4 b) で製造された 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) [1, 3, 2] ジオキサボロラン (4.6 g, 17.4 mmol)、三リン酸カリウム (3.2 g, 15 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (60 mL) 及び水 (3 mL) の混合物を窒素気流中、室温で攪拌した。その混合物にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1.74 g, 1.5 mmol) を加えた。次いでこの混合物を外温 85℃ で 2 時間 20 分攪拌した。

反応液に酢酸エチルと水を加えた後、これをセライトに通して濾過した。濾液を油水分配して得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 5.78 g を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.02 (s, 6H), 1.07 (s, 6H), 1.40 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 2.16 (d, J= 1.6Hz, 2H), 2.91 (t, J= 5.2Hz, 4H), 3.51 (t, J= 5.2Hz, 4H), 5.50 (t, J= 1.6Hz, 1H), 6.97 (dd, J= 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.01 (ddd, J= 8.0, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.09 (dd, J= 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.20 (ddd, J= 8.0, 8.0, 1.6Hz, 1H).

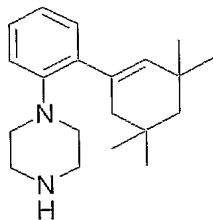
## 【0206】

(4 f)

1- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン

## 【0207】

## 【化 81】



実施例 (4 e) で製造された 4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル (1.78 g, 4.47 mmol)、トリフルオロ酢酸 (5 mL, 64.9 mmol) 及びジクロロメタン (15 mL) の混合物を室温で 8 時間 20 分攪拌した。

反応液を氷水で冷却しながら 5 N 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした。次いで酢酸エチルと水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、標題化合物の粗生成物 1.62 g を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.03 (s, 6H), 1.07 (s, 6H), 1.41 (s, 2H), 2.12 (d, J= 1.6Hz, 2H), 3.14 (t, J= 6.0 Hz, 4H), 3.19 (t, J= 6.0Hz, 4H), 5.49 (t, J= 1.6Hz, 1H), 7.01-7.11 (m, 3H), 7.22 (ddd, J= 8.0, 7.2, 2.0Hz, 1H).

NHの1Hは特定できなかった。

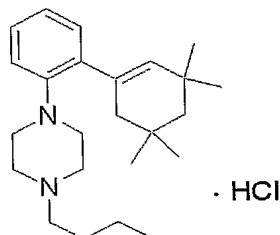
【0208】

(4 g)

1-ブチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

【0209】

【化82】



実施例(4f)で製造された1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン(150 mg, 0.503 mmol)、n-ブチルアルデヒド(0.09 mL, 1.011 mmol)及びテトラヒドロフラン(7 mL)の混合物に室温でトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(270 mg, 1.274 mmol)と酢酸(0.03 mL, 0.524 mmol)を順次加えた。

30分攪拌後、反応液に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して1-ブチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン120 mgを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.93 (t, J= 7.2Hz, 3H), 1.02 (s, 6H), 1.07 (s, 6H), 1.34 (tq, J= 7.2Hz, 2H), 1.40 (s, 2H), 1.48-1.55 (m, 2H), 2.17 (d, J= 1.6Hz, 2H), 2.35-2.39 (m, 2H), 2.55 (brs, 4H), 3.02 (brs, 4H), 5.51 (t, J= 1.6Hz, 1H), 6.96-7.02 (m, 2H), 7.07 (dd, J= 7.2, 1.6Hz, 1H), 7.19 (ddd, J= 8.0, 7.2, 1.6Hz, 1H).

【0210】

これを酢酸エチルに溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。この溶液を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル及びヘキサンを加えて結晶を濾取した。これを真空ポンプで乾燥し、標題化合物124 mgを無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 355(MH<sup>+</sup>).

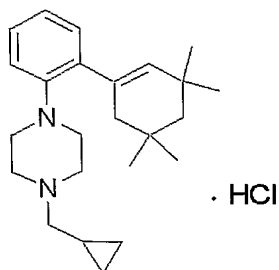
【0211】

(実施例5)

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

【0212】

【化83】



実施例(4f)で製造された1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-

1-エニル) フェニル] ピペラジン (40 mg, 0.134 mmol)、シクロプロパンカルバルデヒド (14  $\mu$ L, 0.187 mmol) 及びテトラヒドロフラン (3 mL) の混合物に室温でトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (34 mg, 0.16 mmol) と酢酸 (8  $\mu$ L, 0.140 mmol) を順次加えた。

1時間攪拌後、反応液に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を減圧下濃縮後、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン 38 mgを得た。TLCで目的物を確認し、以下の操作を行った。

この化合物をジクロロメタンに溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。この溶液を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えて結晶化させた。これにヘキサンを加えてデカントし、残渣を濃縮後標題化合物 35 mgを無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 353(MH<sup>+</sup>).

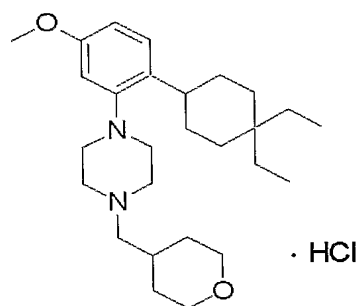
【0213】

(実施例 6)

1-[2-(4, 4-ジエチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩

【0214】

【化84】



4, 4-ジエチル-2-シクロヘキセノン

【0215】

【化85】



参考文献: Michael E. Flaugh, Thomas A. Crowell, and Diane S. Farlow, J. Org. Chem., 1980, 45, 5399.

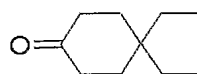
【0216】

(6a)

4, 4-ジエチルシクロヘキサノン

【0217】

【化86】



4, 4-ジエチル-2-シクロヘキセノン (1 g, 6.57 mmol)、10%パラジウムカーボン (60 mg)、および酢酸エチル (15 mL) の混合物を風船を用いて常圧下室温で26時間水素添加した。

反応液を濾過した後、濾液を減圧下濃縮して、標題化合物の粗生成物 720 mgを褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 0.85 (t,  $J$  = 7.6Hz, 6H), 1.43 (q,  $J$  = 7.6Hz, 4H), 1.65 (dd,  $J$  = 7.2, 7.2Hz, 4H), 2.31 (dd,  $J$  = 7.2, 7.2Hz, 4H).

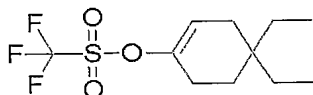
【0218】

(6b)

トリフルオロメタンスルホン酸 4, 4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニルエステル

【0219】

【化87】



実施例 (6a) で製造された 4, 4-ジエチルシクロヘキサノン (720 mg, 4.67 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (20 mL) を窒素気流中ドライアイス-アセトン浴で  $-70^{\circ}\text{C}$  以下に冷却し、攪拌した。その溶液に、ビス (トリメチルシリル) アミドリチウム (1 M テトラヒドロフラン溶液、5.6 mL, 5.6 mmol) を徐々に滴下した。同条件下で 60 分攪拌した後、反応液に N-フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) (1.75 g, 4.9 mmol) を加え、徐々に室温まで昇温させながら 27 時間攪拌した。

反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。その混合液に酢酸エチルと飽和食塩水を加えて有機層を分取した。この有機層を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 710 mg を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 0.80 (t,  $J$  = 7.6Hz, 6H), 1.21-1.40 (m, 4H), 1.55 (t,  $J$  = 6.6Hz, 2H), 1.95 (dt,  $J$  = 4.0, 2.8Hz, 2H), 2.25-2.30 (m, 2H), 5.63-5.66 (m, 1H).

【0220】

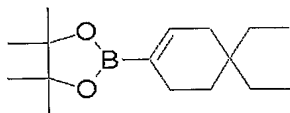
(6c)

2- (4, 4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-

[1, 3, 2] ジオキサボロラン

【0221】

【化88】



実施例 (6b) で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 4, 4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニルエステル (5.11 g, 17.8 mmol) のジオキサン溶液 (60 mL) に、ビス (ピナコラート) ジボロン (5.2 g, 20.5 mmol)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム (II) ジクロロメタンコンプレックス (580 mg, 0.71 mmol)、および酢酸カリウム (5.3 g, 53.5 mmol) を加えて外温  $90^{\circ}\text{C}$  で 4 時間攪拌した。

反応液を室温に空冷後、不溶物を濾去した。得られた濾液に酢酸エチルと水を加えて有機層を分取した。この有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 4.16 g を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 0.76 (t,  $J$  = 7.6Hz, 6H), 1.13-1.37 (m, 18H), 1.84-1.86 (m, 2H), 2.05-2.10 (m, 2H), 6.48-6.50 (m, 1H).

【0222】

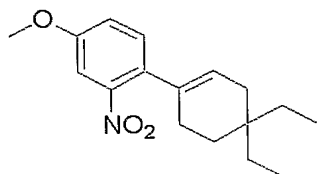


(6 d)

1-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-メトキシ-2-ニトロベンゼン

【0223】

【化89】



4-ブロモ-3-ニトロアニソール (2 g, 8.62 mmol)、実施例 (6 c) で製造された 2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル [1,3,2] ジオキサボロラン (2.7 g, 10.3 mmol)、三りん酸カリウム (2.7 g, 13.0 mmol)、および 1,2-ジメトキシエタン (20 mL) の混合物を窒素気流中室温で攪拌し、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.5 g, 0.43 mmol) を加えた。次いでこの混合物を外温 80℃ で 26 時間攪拌した。

反応液を冷却後、飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 2.4 g を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.22-1.54 (m, 6H), 1.87-1.94 (m, 2H), 2.14-2.20 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 5.48-5.54 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H).

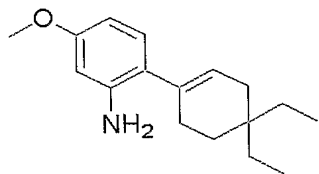
【0224】

(6 e)

2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニルアミン

【0225】

【化90】



実施例 (6 d) で製造された 1-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-メトキシ-2-ニトロベンゼン (2.4 g, 8.3 mmol) のエタノール (20 mL) 溶液に、塩化アンモニウム (2.2 g, 41 mmol) の水溶液 (5 mL)、および鉄粉 (1.2 g, 20.7 mmol) を加え外温 90℃ で 1 時間攪拌した。反応液をセライトに通して濾過し、濾液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去した後、濾液を減圧下濃縮し、標題化合物 2.6 g を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.21-1.56 (m, 6H), 1.92-1.96 (m, 2H), 2.16-2.22 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 5.61-5.65 (m, 1H), 6.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

NH<sub>2</sub> の 2 H は特定できなかった。

【0226】

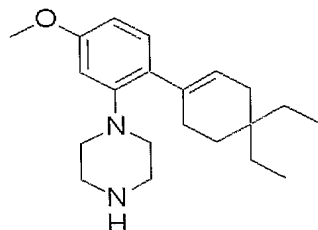
(6 f)

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]ピペラ

ジン

【0227】

【化91】



実施例 (6e) で製造された 2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニルアミン (2.6 g, 10 mmol)、ビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩 (2.2 g, 12 mmol) の 1,2-ジクロロベンゼン (10 mL) 溶液を 210 °C で攪拌した。途中数回窒素ガスにより、反応容器内の過剰の塩化水素ガスを除去した。1 時間後、反応液を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 1.4 g を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.82 (t, J= 7.2Hz, 6H), 1.22-1.52 (m, 6H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.38-2.46 (m, 2H), 2.78-3.04 (m, 8H), 3.79 (s, 3H), 5.61-5.66 (m, 1H), 6.50 (dd, J= 8.4, 2.8Hz, 1H), 6.52 (d, J= 2.8Hz, 1H), 6.99 (d, J= 8.4Hz, 1H).

NH の 1 H は特定できなかった。

MS m/e (ESI) 329(MH<sup>+</sup>).

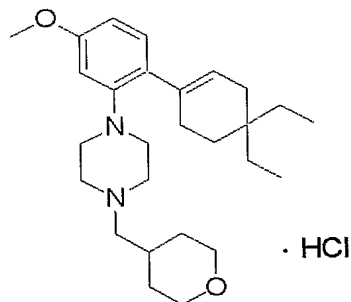
【0228】

(6 g)

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩

【0229】

【化92】



実施例 (6f) で製造された 1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]ピペラジン (90 mg, 0.27 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、テトラヒドロピラン-4-カルバルデヒド (37 mg, 0.32 mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (87 mg, 0.41 mmol)、酢酸 (32 mg, 0.57 mmol) を順次加え室温で 1 時間 30 分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し 1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 50 mg を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 0.82 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 6H), 1.40-1.94 (m, 13H), 2.22 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.35-2.58 (m, 6H), 2.94-3.18 (m, 4H), 3.38 (td,  $J=12, 2.0\text{Hz}$ , 2H), 3.77 (s, 3H), 3.90-4.00 (m, 2H), 5.59-5.64 (m, 1H), 6.47 (dd,  $J=8.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.51 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.97 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

## 【0230】

得られた化合物を酢酸エチルに溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加え15分室温で攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をジエチルエーテルで洗浄した。これを濾過することにより標題化合物50mgを淡黄色固体として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 427( $MH^+$ ).

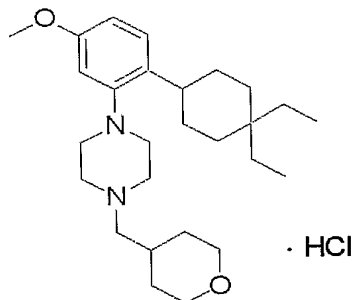
## 【0231】

(6h)

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩

## 【0232】

【化93】



実施例(6g)で製造された1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン塩酸塩(34mg)のメタノール(5mL)溶液に10%パラジウムカーボン(100mg)を加え水素雰囲気下、室温で13時間攪拌した。反応液をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルで洗浄した。これを濾取して標題化合物34mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  : 0.82 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 0.83 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.20-1.82 (m, 17H), 2.16-2.28 (m, 2H), 2.86-2.96 (m, 1H), 3.10-3.36 (m, 6H), 3.48 (td,  $J=12, 2.0\text{Hz}$ , 2H), 3.68 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.77 (s, 3H), 3.98 (dd,  $J=7.2, 4.0\text{Hz}$ , 2H), 6.72 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.74 (dd,  $J=8.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

MS  $m/e$  (ESI) 429( $MH^+$ ).

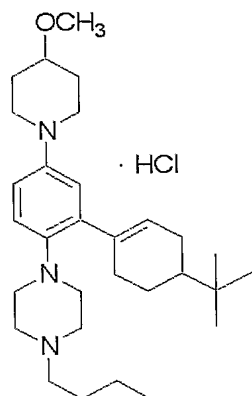
## 【0233】

(実施例7)

1-ブチル-4-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

## 【0234】

## 【化 9 4】

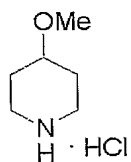


(7 a)

4-メトキシピペリジン 塩酸塩

【0 2 3 5】

## 【化 9 5】



4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (25.5 g, 127 mmol) を無水テトラヒドロフラン (100 mL) とジメチルホルムアミド (40 mL) の混合溶液に加えた。その溶液を撹拌しながら、氷浴中で 0℃ に冷却した。続いて、水素化ナトリウムの 60% 油状懸濁物 (7.6 g, 190 mmol) を徐々に 3 分間で加えた。反応液を室温まで昇温させ、70 分撹拌した後に、再び 0℃ に冷却した。さらに、ヨウ化メチル (9.5 mL, 152 mmol) の無水テトラヒドロフラン (20 mL) - ジメチルホルムアミド (5 mL) の混合溶媒をこの反応液へ徐々に 20 分間で加えた。次いで、氷浴を取り除き、反応液を室温に昇温して 1 時間撹拌した。

反応後、反応液に水とジエチルエーテルを加えて、有機層を分取した。この有機層を水で 3 回、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下濃縮した。

この残渣に酢酸エチル (200 mL) を加え、0℃ に冷却し、撹拌した。続いて 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (100 mL) を徐々に 10 分間で加えた後、室温までゆっくり昇温した。

13 時間撹拌後、反応液を減圧下濃縮した。残渣を少量のジクロロメタンで溶解させた。さらに過剰量の酢酸エチルを加え、析出した固体を濾別し、減圧下乾燥して、標題化合物 17.0 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.95-2.02 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 3.14-3.30 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.52-3.57 (m, 1H).

NH の 1 H は特定できなかった。

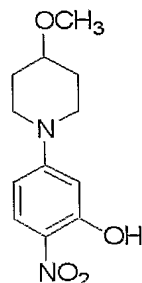
【0 2 3 6】

(7 b)

5-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-ニトロフェノール

【0 2 3 7】

## 【化96】



実施例(7a)で製造された4-メトキシピペリジン塩酸塩(9.10g, 60.01mmol)、5-フルオロ-2-ニトロフェノール(6.91g, 43.98mmol)およびジメチルホルムアミド(12mL)の混合物を窒素気流中撹拌した。反応液にトリエチルアミン(15.24mL, 109.95mmol)を加え、外温80℃で3時間30分撹拌した。

反応後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチル-ジエチルエーテルの混合溶媒を加えた。この有機層を分取し、水層をジエチルエーテルで抽出した。得られた有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物37.36gを橙色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.60-1.68 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 3.26 (ddd,  $J = 13.2, 8.0, 3.6\text{Hz}$ , 2H), 3.32 (s, 3H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.62 (ddd,  $J = 13.2, 7.6, 3.6\text{Hz}$ , 2H), 6.24 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.36 (dd,  $J = 10.0, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J = 10.0\text{Hz}$ , 1H).

OHの1Hは特定できなかった。

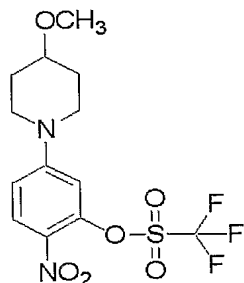
## 【0238】

(7c)

トリフルオロメタンスルホン酸5-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-ニトロフェニルエステル

## 【0239】

## 【化97】



実施例(7b)で製造された5-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-ニトロフェノール(2.35g, 8.16mmol)、トリエチルアミン(5.7mL, 40.9mmol)およびジクロロメタン(50mL)の混合物を氷水冷却下撹拌し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(2mL, 12.24mmol)を徐々に15分で滴下し、同条件下で10分撹拌した。

反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、続いて酢酸エチルと水を加えて、有機層を分取した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物3.276gを橙色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.66-1.74 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 2H), 3.27 (ddd,  $J = 13.2, 7.6, 3.6\text{Hz}$ , 2H), 3.23 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.58 (ddd,  $J = 12, 8.0, 3.6\text{Hz}$ , 2H), 6.54 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ ,

1H), 6.72 (dd, J= 9.6, 2.8Hz, 1H), 8.07 (d, J= 9.6Hz, 1H).

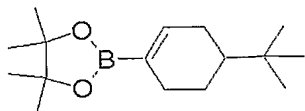
【0240】

(7d)

2-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン

【0241】

【化98】



実施例(2a)で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニルエステル(50.5g, 192.1mmol)に、ビス(ピナコラート)ジボロン(56.1g, 220.9mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタンコンプレックス(4.88g, 3.98mmol)、酢酸カリウム(56.6g, 576.3mmol)およびジオキサン(400mL)を加えて外温80℃で16時間撹拌した。

反応後、反応液を室温まで空冷し、反応液に酢酸エチルと水を加えて有機層を分取した。得られた有機層を再度水で洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、*t*-ブチル基部位のラセミ体として標題化合物38.97gを淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.85 (s, 9H), 1.00-1.43 (m, 14H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.98-2.17 (m, 2H), 2.24-2.32 (m, 1H), 6.59 (dd, J= 2.0Hz, 1H).

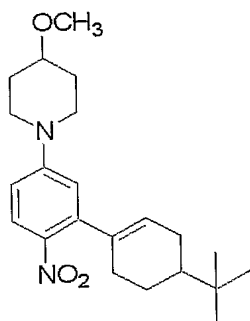
【0242】

(7e)

1-[3-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-ニトロフェニル]-4-メトキシピペリジン

【0243】

【化99】



実施例(7c)で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸5-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-ニトロフェニルエステル(3.276g, 8.52mmol)の1,2-ジメトキシエタン(80mL)溶液に、実施例(7d)で製造された2-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン(2.478g, 9.38mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(492mg, 0.426mmol)、および三リン酸カリウム(2.714g, 12.79mmol)を加えて、窒素気流中外温90℃で2時間30分撹拌した。

反応後、反応液に飽和食塩水と酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、それを無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して *t*-ブチル基部位のラセミ体として標題化合物 1. 87 g を橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.90 (s, 9H), 1.38-1.43 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.86-2.00 (m, 3H), 2.13-2.33 (m, 4H), 3.21 (ddd, J= 12.4, 8.4, 3.6Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.67 (ddd, J= 11.2, 7.2, 3.6Hz, 2H), 5.57 (t, J= 2.4Hz, 1H), 6.54 (d, J= 2.8Hz, 1H), 6.72 (dd, J= 9.6, 2.8Hz, 1H), 8.07 (d, J= 9.6Hz, 1H).

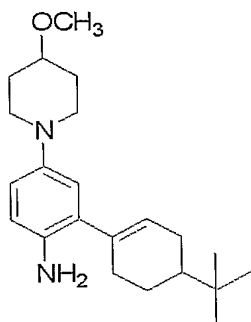
【0244】

(7f)

2- (4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル) -4- (4-メトキシピペリジン-1-イル) フェニルアミン

【0245】

【化100】



実施例 (7e) で製造された 1- [3- (4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル) -4-ニトロフェニル] -4-メトキシピペリジン (1. 87 g, 5. 02 mmol)、塩化アンモニウム (93. 6 mg, 1. 75 mmol)、エタノール (30 mL) -水 (10 mL) 混合溶液および鉄粉 (981 mg, 17. 57 mmol) を逐次加えて、窒素気流中外温 90 °C で 2 時間撹拌した。

その反応液に、塩化アンモニウム (30 mg, 0. 56 mmol)、と鉄粉 (300 mg, 5. 37 mmol) を加え、同条件下で 3 時間 15 分撹拌した。反応液の不溶物を濾去した。その濾液に酢酸エチルと飽和食塩水を加えた。有機層を分取し、それを無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して *t*-ブチル基部位のラセミ体として標題化合物 1. 155 g を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.90 (s, 9H), 1.24-1.42 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 2H), 1.90-2.06 (m, 4H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.28-2.32 (m, 2H), 2.72-2.80 (m, 2H), 3.26-3.37 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.75 (brs, 1H), 6.63 (d, J= 8.4Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.71 (d, J= 8.4Hz, 1H). NH 2 の 2 H は特定できなかった。

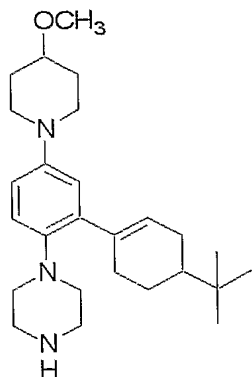
【0246】

(7g)

1- [2- (4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル) -4- (4-メトキシピペリジン-1-イル) フェニル] ピペラジン

【0247】

【化 1 0 1】



実施例（7 f）で製造された 2-（4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル）-4-（4-メトキシピペリジン-1-イル）フェニルアミン（1.155 g, 3.37 mmol）の 1,2-ジクロロベンゼン溶液（15 mL）に、ビス（2-クロロエチル）アミン塩酸塩（722 mg, 4.04 mmol）を加え、窒素気流中外温 200℃で撹拌した。途中、数回、窒素気流により、反応容器内の過剰の塩化水素ガスを除去した。

6時間後に室温まで冷却した。反応液に炭酸カリウム水溶液を加えて水層を塩基性にし、続いて酢酸エチルと少量のメタノールを加えた。有機層を分取し、それを無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製してt-ブチル基部位のラセミ体として1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン660mgを淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 0.84 (s, 9H), 1.12–1.32 (m, 2H), 1.58–1.66 (m, 2H), 1.80–1.98 (m, 4H), 2.08–2.16 (m, 1H), 2.28–2.40 (m, 1H), 2.59–2.62 (m, 1H), 2.76 (td,  $J$ = 12.0, 2.8Hz, 4H), 2.83–2.91 (m, 6H), 3.22–3.28 (m, 1H), 3.31(s, 3H), 3.36–3.42 (m, 2H), 5.63 (t,  $J$ = 2.4Hz, 1H), 6.67 (d,  $J$ = 3.2Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J$ = 8.4, 3.2Hz, 1H) 6.81 (d,  $J$ = 8.4Hz, 1H).

NHの1Hは特定できなかった。

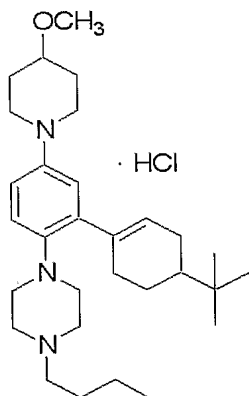
【0 2 4 8】

(7 h)

1-ブチル-4-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

【 0 2 4 9 】

【化 1 0 2】



実施例（7 g）で製造された 1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン（100 mg, 0.2



43 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (3 mL) に、n-ブチルアルデヒド (0.0281 mL, 0.316 mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (87.1 mg, 0.316 mmol) および酢酸 (0.0267 mL, 0.466 mmol) を加え、室温で4時間30分撹拌した。

反応後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで3回抽出した。得られた有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製してt-ブチル基部位のラセミ体として1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン103 mgを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.91 (s, 9H), 0.94 (t,  $J=0.8\text{Hz}$ , 3H), 1.18-1.39 (m, 4H), 1.48-1.60 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.86-2.06 (m, 4H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.30-2.42 (m, 3H), 2.47-2.60 (m, 4H), 2.66-2.74 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 2H), 2.89-3.06 (m, 4H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.41-3.48 (m, 2H), 5.69 (brs, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.76 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.89 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

【0250】

これを酢酸エチル (3 mL) に溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液 (0.11 mL, 0.44 mmol) を加えた。

反応溶媒を減圧下で除去し、ジエチルエーテルを加えて得られた固体を濾取し、t-ブチル基部位のラセミ体として標題化合物 83 mg を無色固体として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 468 ( $\text{MH}^+$ ).

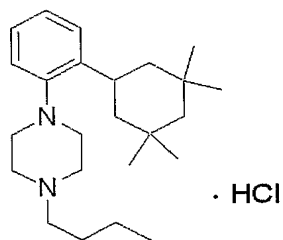
【0251】

(実施例 8)

1-ブチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

【0252】

【化103】

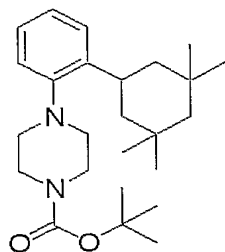


(8a)

4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル

【0253】

【化104】



実施例 (4e) で製造された4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル (3.87 g,

9.71 mmol)、10%パラジウムカーボン(2.3 g)、メタノール(25 mL)、テトラヒドロフラン(25 mL)の混合物を室温下風船を用い、常圧で22時間30分水素添加した。

反応液を濾過した後、濾液を濃縮した。残渣に酢酸エチルを加えて再度濾過し、濾液を減圧下濃縮後、標題化合物の粗生成物3.83 gを淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.92 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.12-1.47 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 2.83 (brs, 4H), 3.50 (brs, 4H), 3.59 (tt,  $J=12.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.07 (td,  $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (dd,  $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (td,  $J=7.6, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (dd,  $J=7.6, 2.0\text{Hz}$ , 1H).

MS  $m/e$  (ESI) 401( $\text{MH}^+$ ).

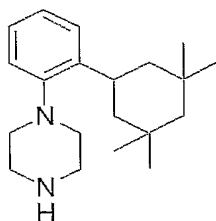
【0254】

(8b)

1-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン

【0255】

【化105】



実施例(8a)で製造された4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル(9.79 g, 24.44 mmol)、トリフルオロ酢酸(25 mL, 346 mmol)及びジクロロメタン(50 mL)の混合物を室温で1時間30分撹拌した。

反応後、反応液を氷水浴で冷却し、5N水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした。次いでここに酢酸エチルと水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣にヘキサンを加えて結晶を濾取し、真空ポンプで乾燥後、標題化合物4.94 gを無色結晶として得た。

結晶母液を濃縮後、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製してさらに標題化合物2.23 gを無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.94 (s, 6H), 1.11 (s, 6H), 1.13-1.44 (m, 6H), 3.17 (brs, 4H), 3.35 (brs, 4H), 3.47 (tt,  $J=12.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.09-7.20 (m, 3H), 7.21 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H).

NHの1Hは特定できなかった。

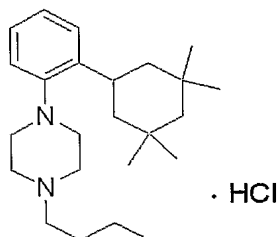
【0256】

(8c)

1-ブチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

【0257】

## 【化106】



実施例(8b)で製造された1-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(300mg, 1.00mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、n-ブチルアルデヒド(107mg, 1.49mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(420mg, 1.99mmol)、および酢酸(60mg, 0.99mmol)を順次加え、室温で13時間30分撹拌した。反応後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去した後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン)で精製して1-ブチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン270mgを淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.92 (s, 6H), 0.94 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.12 (s, 6H), 1.20-1.60 (m, 10H), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.40-2.92 (m, 8H), 3.57 (tt, J= 12.4, 2.8 Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 1H).

## 【0258】

これをジクロロメタン(5mL)に溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液(0.21mL, 0.83mmol)を加え室温で30分撹拌した。反応液の溶媒を減圧下留去し、標題化合物の粗生成物290mgを淡黄色固体として得た。得られた粗生成物(290mg)に酢酸エチル(30mL)を加え外温100℃で2時間撹拌し完全に溶解させた。その後、室温まで徐々に空冷し21時間撹拌した。析出した塩酸塩を濾取して標題化合物235mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)

δ: 0.96 (s, 6H), 1.03 (t, J= 7.2Hz, 3H), 1.18 (s, 6H), 1.18-1.52 (m, 10H), 1.72-1.81 (m, 2H), 3.10-3.75 (m, 8H), 3.56 (tt, J= 12.4, 2.8Hz, 1H), 7.13-7.20 (m, 3H), 7.26-7.29 (m, 1H).

MS m/e (ESI) 357(MH<sup>+</sup>).

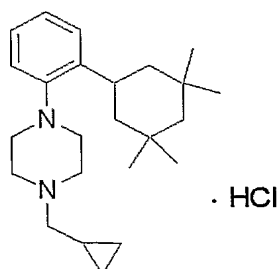
## 【0259】

(実施例9)

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

## 【0260】

## 【化107】



実施例(8b)で製造された1-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(200mg, 0.666mmol)のテトラヒドロフラン溶液

(4 mL) に、シクロプロパンカルバルデヒド (70 mg, 0.999 mmol) を加えて室温で5分撹拌した。その反応液にトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (282 mg, 1.33 mmol) を加えて5分撹拌した後、酢酸 (0.038 mL, 0.666 mmol) を加えて、室温で2時間撹拌した。

反応後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 182 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.12-0.16 (m, 2H), 0.52-0.56 (m, 2H), 0.88-0.96 (m, 1H), 0.92 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.13-1.45 (m, 6H), 2.32 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 2.70 (brs, 4H), 2.95 (t,  $J = 4.4\text{Hz}$ , 4H), 3.60 (tt,  $J = 12.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.20-7.22 (m, 1H).

【0261】

この化合物 (147 mg, 0.415 mmol) をジクロロメタン (3 mL) に溶解して、この混合物に窒素気流中で4 N塩化水素酢酸エチル溶液 (0.11 mL, 0.456 mmol) を加えた。これを室温下15分間撹拌した後、その溶媒を減圧下留去した。得られた残渣に酢酸エチル (13 mL) を加えて、外温100℃で1時間撹拌し、完全に溶解させた。その後、この溶液を室温まで空冷し、19時間45分撹拌した。析出した塩酸塩を濾取して、標題化合物 134 mg を無色結晶として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 355 ( $\text{MH}^+$ ).

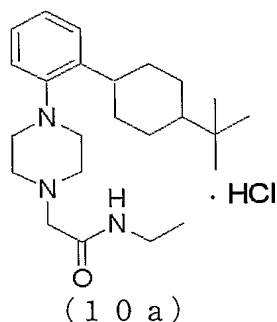
【0262】

(実施例10)

2-[4-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル]-  
N-エチルアセトアミド 塩酸塩

【0263】

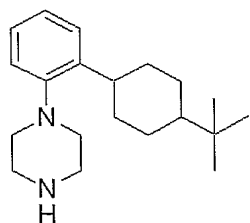
【化108】



1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン

【0264】

【化109】



実施例(2c)で製造された2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニルアミン (810 mg, 3.5 mmol) と1, 2-ジクロロベンゼン (5 mL) の混合物に、ビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩 (750 mg, 4.2 mmol) を加えて、1時間30

分加熱還流した。

この反応液を室温まで冷却して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル及びテトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）で精製後、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として淡黄色固体の標題化合物 420 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 301( $MH^+$ ).

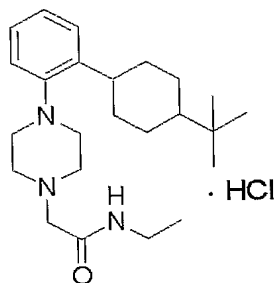
【0265】

(10b)

2- {4- [2- (4- *t*-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル}  
-N-エチルアセトアミド 塩酸塩

【0266】

【化110】



実施例 (10a) で製造された 1- [2- (4- *t*-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン (400 mg, 1.33 mmol)、2-クロロ-N-エチルアセトアミド (200 mg, 1.65 mmol)、炭酸カリウム (400 mg, 2.89 mmol) 及びジメチルホルムアミド (15 mL) の混合物を外温 115 °C で 2 時間攪拌した。

反応後、反応液に酢酸エチル及び水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水で 2 回次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製後、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として 2- {4- [2- (4- *t*-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル} -N-エチルアセトアミド 506 mg を無色油状物として得た。

$^1H$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$ : 0.88 (s, 9H x 0.6), 0.90 (s, 9H x 0.4), 1.10-1.21 (m, 6H), 1.35-1.48 (m, 2H), 1.68-1.98 (m, 4H), 2.67 (brs, 4H), 2.87-2.92 (m, 4H), 3.06 (s, 2H x 0.6), 3.09 (s, 2H x 0.4), 3.30-3.40 (m, 4H), 7.05-7.22 (m, 3H+1H x 0.4), 7.44 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H x 0.6).

【0267】

これを酢酸エチルに溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。この溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えて析出した結晶を濾取した。これを減圧乾燥し、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として無色結晶の標題化合物 476 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 386( $MH^+$ ).

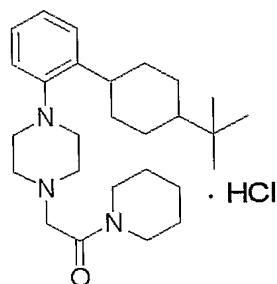
【0268】

(実施例 11)

2- {4- [2- (4- *t*-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル}  
-1- (ピペラジン-1-イル) エタノン 塩酸塩

【0269】

## 【化111】



実施例(10a)で製造された1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(50mg, 0.166mmol)、ピペリジン-1-イルアセチルクロリド(33mg, 0.204mmol)、炭酸カリウム(60mg, 0.434mmol)及びジメチルホルムアミド(5mL)の混合物を外温115℃で2時間撹拌した。反応液に酢酸エチル、飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を食塩水で2回次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製後、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として2-{4-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル}-1-(ピペリジン-1-イル)エタノン51mgを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.88 (s, 9H x 0.6), 0.90 (s, 9H x 0.4), 1.10-1.27 (m, 2H), 1.35-1.46 (m, 2H), 1.54-1.98 (m, 10H), 2.65 (brs, 4H), 2.85-2.92 (m, 4H), 2.94-3.04 (m, 1H x 0.4), 3.24 (s, 2H x 0.6), 3.26 (s, 2H x 0.4), 3.35-3.47 (m, 1H+1H x 0.6), 3.50-3.58 (m, 4H), 7.05-7.28 (m, 3H+1H x 0.4), 7.40 (d, J= 8.0Hz, 1H x 0.6).

## 【0270】

これを酢酸エチルに溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。この溶液を濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加えてさらに濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルを加えて結晶を濾取して減圧乾燥し、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として標題化合物37mgを無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 426(MH<sup>+</sup>).

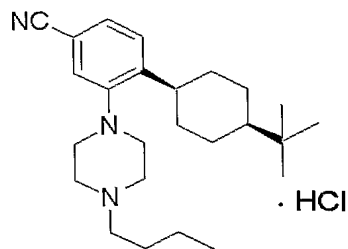
## 【0271】

(実施例12)

シス-4-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル 塩酸塩

## 【0272】

## 【化112】

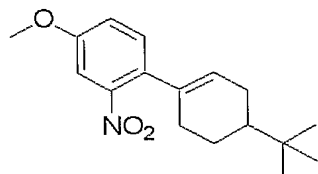


(12a)

1-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-メトキシ-2-ニトロベンゼン

## 【0273】

## 【化 113】



実施例 (7 d) で製造された 2-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2] ジオキサボロラン (3.17 g, 12 mmol)、1-ブロモ-4-メトキシ-2-ニトロベンゼン (2.32 g, 10 mmol)、三リン酸カリウム (4.8 g, 15 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (30 mL) 及び水 (5 mL) の混合物を窒素気流中室温で攪拌した。その混合物にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (578 mg, 0.5 mmol) を加えた。次いでこの混合物を外温 70℃ で 18 時間 30 分攪拌した。

反応液に酢酸エチルと水を加えた後、その混合液をセライトに通して濾過した。濾液を油水分離して、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して *t*-ブチル基部位のラセミ体として標題化合物 2.89 g を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.89 (s, 9H), 1.31-1.43 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.13-2.34 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.59-5.61 (m, 1H), 7.05 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H).

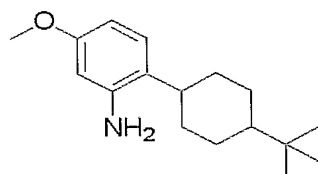
## 【0274】

(12b)

2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニルアミン

## 【0275】

## 【化 114】



実施例 (12 a) で製造された 1-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-メトキシ-2-ニトロベンゼン (2.89 g, 10.0 mmol)、10%パラジウムカーボン (1.0 g)、メタノール (15 mL) 及びテトラヒドロフラン (15 mL) の混合物を室温下風船を用いて常圧で 12 時間水素添加した。

反応液をセライトに通して濾過し、その濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して *t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として標題化合物 2.56 g を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.86 (s, 9H x 0.65), 0.89 (s, 9H x 0.35), 1.05-1.46 (m, 4H), 1.58-1.66 (m, 2H x 0.65), 1.70-1.81 (m, 2H x 0.65), 1.88-1.98 (m, 4H x 0.35), 2.03-2.10 (m, 1H), 2.34 (tt,  $J = 11.6, 3.2$  Hz, 1H x 0.35), 2.84-2.89 (m, 1H x 0.65), 3.65 (brs, 2H), 3.74 (s, 3H x 0.35), 3.75 (s, 3H x 0.65), 6.25-6.26 (m, 1H), 6.32-6.36 (m, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H x 0.35), 7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H x 0.65).

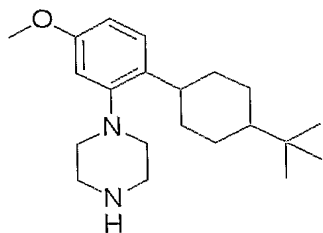
## 【0276】

(12c)

1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]ピペラジン

## 【0277】

## 【化 115】



実施例 (12b) で製造された 2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニルアミン (2.56 g, 9.79 mmol) の 1,2-ジクロロベンゼン溶液 (10 mL) に、ビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩 (2.10 g, 11.75 mmol) を加え、窒素気流中外温 200℃ で撹拌した。

途中、反応容器内に窒素気流を吹き付けて、反応液中の塩化水素ガスを除去した。この操作を数回繰り返した。

1 時間 30 分後に、室温まで空冷した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え撹拌した後、反応液中の不溶物をセライトに通して濾去した。濾液を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して tert-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として標題化合物 1.77 g を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.88 (s, 9H x 0.65), 0.89 (s, 9H x 0.35), 1.09-1.21 (m, 4H), 1.36-1.45 (m, 2H), 1.56-1.63 (m, 1H), 1.68-1.97 (m, 4H), 2.77-2.83 (m, 4H), 2.91 (tt,  $J=12.4$ , 3.2Hz, 1H x 0.35), 2.98-3.03 (m, 4H), 3.32 (tt,  $J=5.2$ Hz, 1H x 0.65), 3.77 (s, 3H x 0.35), 3.783 (s, 3H x 0.65), 6.61-6.67 (m, 1H x 0.65 + 2H x 0.35), 6.73 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H x 0.65), 7.13 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H x 0.35), 7.34 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H x 0.65).

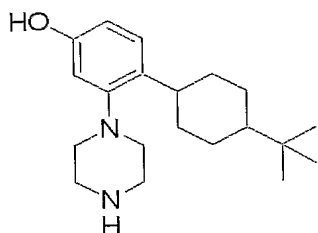
## 【0278】

(12d)

4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-ピペラジン-1-イルフェノール

## 【0279】

## 【化 116】



実施例 (12c) で製造された 1-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]ピペラジン (1.77 g, 5.36 mmol)、48% 臭化水素酸 (50 mL) 及び酢酸 (30 mL) の混合物を窒素気流中外温 130℃ で、8 時間 30 分撹拌した。

続いて、反応液を氷水浴で冷却し撹拌した。この反応液に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH 8-9 に調整した。析出した固体を濾取し、水で洗浄した後、その固体にメタノールと酢酸エチルの混合溶媒 (混合比 v/v = 1/5) を加えた。不溶物を濾去し、その濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルを加え、それをトリチュレーションし、生じた固体を濾取した。得られた固体を減圧下乾燥することで、tert-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として、淡褐色固体の標題化合物 1.43 g を得た。



<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 0.85 (s, 9H x 0.65), 0.86 (s, 9H x 0.35), 1.00-1.90 (m, 9H), 2.17 (brs, 1H), 2.59-2.68 (m, 1H x 0.35 + 4H), 2.75-2.83 (m, 4H), 3.20-3.25 (m, 1H x 0.65), 6.40-6.46 (m, 1H x 0.35 + 1H), 6.52 (d, J= 2.8Hz, 1H x 0.65), 6.95 (d, J= 8.4Hz, 1H x 0.35), 7.12 (d, J= 8.4Hz, 1H x 0.65), 9.03 (brs, 1H x 0.35), 9.05 (brs, 1H x 0.65).

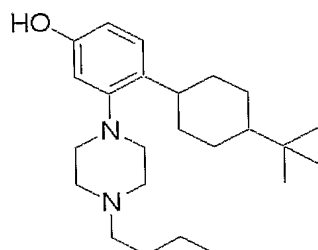
【0280】

(12e)

4-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル)フェノール

【0281】

【化117】



実施例(12d)で製造された4-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)-3-ピペラジン-1-イルフェノール(1g, 3.16mmol)を無水テトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、その溶液を窒素気流中、氷水浴で冷却した。その混合液に*n*-ブチルアルデヒド(0.31mL, 3.48mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(1g, 4.74mmol)及び酢酸(0.18mL, 3.16mmol)を順次加えた後、撹拌しながら室温まで昇温した。

4時間30分撹拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、反応を停止した。さらに酢酸エチルと水を加え、得られた混合液を分液ロートに移し、激しく振とうし、その後放置した。分離した水層を除去し、有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄後、それを無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として標題化合物886mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.88 (s, 9H x 0.7), 0.89 (s, 9H x 0.3), 0.94 (t, J= 7.6Hz, 3H), 1.01-1.96 (m, 13H), 2.42-2.92 (m, 1H x 0.3 + 10H), 3.28 (tt, J= 5.2, 5.2Hz, 1H x 0.7), 6.53-6.59 (m, 1H), 6.65 (d, J= 2.8Hz, 1H x 0.3), 6.71 (d, J= 2.8Hz, 1H x 0.7), 7.06 (d, J= 8.4Hz, 1H x 0.3), 7.27 (d, J= 8.4Hz, 1H x 0.7).

OHの1Hは特定できなかった。

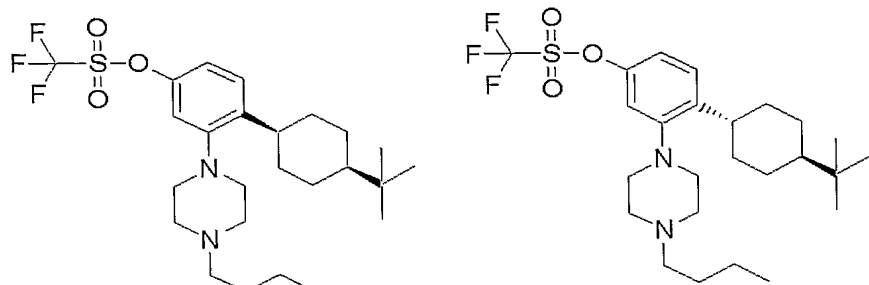
【0282】

(12f)

トリフルオロメタンスルホン酸 シス-4-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル)フェニルエステル 及び トリフルオロメタンスルホン酸 トランス-4-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル)フェニルエステル

【0283】

## 【化 118】



実施例 (12e) で製造された 4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル) フェノール (1.6 g, 4.29 mmol) 及びトリエチルアミン (3.1 mL, 22.24 mmol) の無水ジクロロメタン溶液 (30 mL) を氷-エタノール浴で冷却した。攪拌したその溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.1 mL, 6.54 mmol) を徐々に 30 分で滴下した。

30 分攪拌後、反応液に酢酸エチル、飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製してトリフルオロメタンスルホン酸 シス-4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル) フェニルエステル 946 mg、トリフルオロメタンスルホン酸 トランス-4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル) フェニルエステル 110 mg、シス・トランス混合物 946 mg を各々無色油状物として得た。このシス・トランス混合物をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製してトリフルオロメタンスルホン酸 シス-4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル) フェニルエステル 214 mg、トリフルオロメタンスルホン酸 トランス-4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル) フェニルエステル 82 mg、シス・トランス混合物 434 mg を各々無色油状物として得た。

シス体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.89 (s, 9H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.15-1.45 (m, 6H), 1.47-1.67 (m, 3H), 1.67-1.80 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.37-2.44 (m, 2H), 2.59 (brs, 4H), 2.88 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 3.35 (tt,  $J = 5.2, 5.2$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 8.4, 2.8$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H)

トランス体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.90 (s, 9H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.08-1.20 (m, 2H), 1.32-1.46 (m, 4H), 1.48-1.62 (m, 3H), 1.78-1.94 (m, 4H), 2.40-2.46 (m, 2H), 2.62 (brs, 4H), 2.89 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 2.94 (tt,  $J = 12.0, 3.6$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 9.2, 2.4$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H)

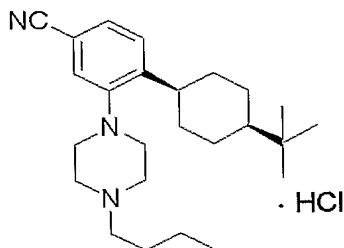
## 【0284】

(12 g)

シス-4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル) ベンゾニトリル 塩酸塩

## 【0285】

## 【化119】



実施例(12f)で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 シス-4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジニン-1-イル)フェニルエステル(1.16g, 2.3mmol)、シアン化亜鉛(2.7g, 23mmol)及びジメチルホルムアミド(30mL)の混合物を窒素気流中室温で撹拌した。この混合物にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(370mg, 0.32mmol)を加えた。次いでこの混合物を外温100℃で19時間10分撹拌した。

反応液に酢酸エチル、希アンモニア水及び水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を希アンモニア水、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製してシス-4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジニン-1-イル)ベンゾニトリル880mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.88 (s, 9H), 0.94 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.15-1.44 (m, 6H), 1.48-1.67 (m, 3H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 2.38-2.44 (m, 2H), 2.59 (brs, 4H), 2.88 (t,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.38 (tt,  $J = 5.6, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (dd,  $J = 7.6, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H)

## 【0286】

これを酢酸エチルに溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。この溶液を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル及びヘキサンを加えて結晶を濾取した。これを減圧乾燥し、標題化合物892mgを無色結晶として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 382( $\text{MH}^+$ ).

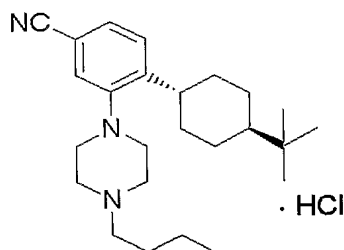
## 【0287】

(実施例13)

トランス-4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジニン-1-イル)ベンゾニトリル 塩酸塩

## 【0288】

## 【化120】



実施例(12f)で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 トランス-4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジニン-1-イル)フェニルエステル(30mg, 0.0594mmol)、シアン化亜鉛(8mg, 0.0681mmol)及びジメチルホルムアミド(1mL)の混合物を窒素気流中室温で撹拌した。この混合物にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(6mg, 0.0052mmol)を加えた。次いでこの混合物を外温100℃で9時間撹拌した。さらにこの反応液にシアン化亜鉛(70mg, 0.596mmol)とテトラキス(トリフェニルホス

フィン) パラジウム (0) (20 mg, 0.0173 mmol) を加えて、外温 100 °C で 14 時間 10 分 撪拌した。

反応後、反応液に酢酸エチル、希アンモニア水及び水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を希アンモニア水、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製してトランス-4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル) ベンゾニトリル 10 mg を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.90 (s, 9H), 0.95 (t, J= 7.2Hz, 3H), 1.09-1.20 (m, 2H), 1.31-1.46 (m, 4H), 1.49-1.58 (m, 3H), 1.77-1.96 (m, 4H), 2.40-2.46 (m, 2H), 2.62 (brs, 4H), 2.89 (t, J= 5.2Hz, 4H), 2.99 (tt, J= 12.0, 3.2Hz, 1H), 7.27 (d, J= 7.6Hz, 1H), 7.30 (d, J= 1.6Hz, 1H), 7.32 (dd, J= 7.6, 1.6Hz, 1H).

【0289】

これを酢酸エチルに溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。この溶液を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル及びヘキサンを加えてデカントし、残渣を濃縮後標題化合物 7 mg を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 382 (MH<sup>+</sup>).

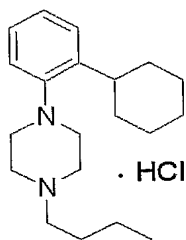
【0290】

(実施例 14)

1-ブチル-4-(2-シクロヘキシルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

【0291】

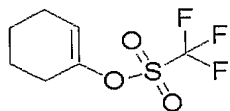
【化121】



トリフルオロメタンスルホン酸 シクロヘキサ-1-エニルエステル

【0292】

【化122】



参考文献: Crich, D.; Smith, M.; Yao, Q.; Picione, J.; Synthesis 2001, (2), 323-326.

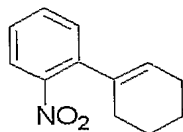
【0293】

(14a)

2-(シクロヘキサ-1-エニル) ニトロベンゼン

【0294】

【化123】



トリフルオロメタンスルホン酸 4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニルエステルの代わりにトリフルオロメタンスルホン酸 シクロヘキサ-1-エニルエステル (1.0 g,

5. 9 mmol) を用い、実施例 (2 b) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 0.56 g を赤色油状物として得た。

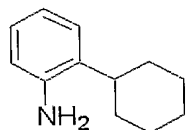
【0295】

(14b)

2-シクロヘキシルフェニルアミン

【0296】

【化124】



実施例 (14a) において製造された 2-(シクロヘキサ-1-エニル) ニトロベンゼン (0.56 g, 2.75 mmol) を実施例 (2c) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 0.51 g を淡黄色油状物として得た。

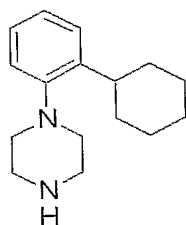
【0297】

(14c)

1-(2-シクロヘキシルフェニル) ピペラジン

【0298】

【化125】



実施例 (14b) において製造された 2-シクロヘキシルフェニルアミン (0.48 g, 2.75 mmol) を実施例 (3c) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 0.25 g を淡黄色油状物として得た。

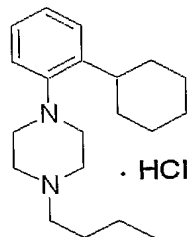
【0299】

(14d)

1-ブチル-4-(2-シクロヘキシルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

【0300】

【化126】



実施例 (14c) において製造された 1-(2-シクロヘキシルフェニル) ピペラジン (0.25 g, 1.02 mmol) を実施例 (6g) に従い、テトラヒドロピラン-4-カルバルデヒドの代わりに n-ブチルアルデヒドを用い実施例 (6g) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 195 mg を淡黄色固体として得た。

MS m/e (ESI) 301(MH<sup>+</sup>).

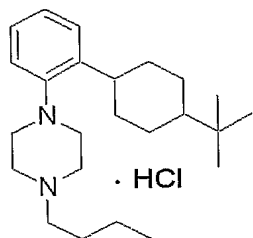
【0301】

(実施例 15)

1-ブチル-4-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

【0302】

## 【化127】



実施例 (10a) において製造された 1-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル) フェニル]ピペラジン (160 mg, 0.53 mmol) を用いた。

実施例 (6g) に従い、テトラヒドロピラン-4-カルバルデヒドの代わりにn-ブチルアルデヒドを用い実施例 (6g) と同様に反応させ、同様の処理を行ってtert-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として標題化合物 65 mg を無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 357 (MH<sup>+</sup>).

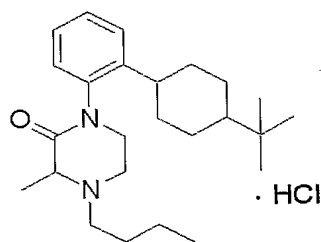
## 【0303】

(実施例 16)

4-ブチル-1-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル) フェニル]-3-メチルピペラジン-2-オン 塩酸塩

## 【0304】

## 【化128】

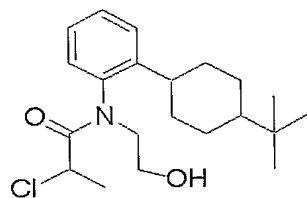


(16a)

N-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル) フェニル]-2-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル) プロピオンアミド

## 【0305】

## 【化129】



実施例 (2d) で製造された 2-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル) フェニルアミノ] エタノール (271 mg, 0.984 mmol) を出発原料に用いた。

塩化クロロアセチルの代わりに2-クロロプロピオニルクロリドを用いて、実施例 (2e) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、tert-ブチルシクロヘキシル基部位及びメチル基のジアステレオマー混合物として、標題化合物 136 mg を無色油状物として得た。

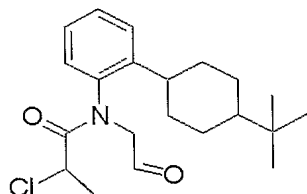
## 【0306】

(16b)

N-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル) フェニル]-2-クロロ-N-(2-オキシエチル) プロピオンアミド

## 【0307】

## 【化130】



実施例(16a)で製造されたN-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-2-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)プロピオンアミド(134mg, 0.366mmol)を出発原料に用いた。

これを実施例(2f)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、tert-ブチルシクロヘキシル基部位及びメチル基のジアステレオマー混合物として、標題化合物の粗生成物166mgを淡黄色油状物として得た。

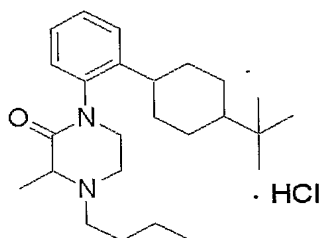
## 【0308】

(16c)

4-ブチル-1-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-3-メチルピペラジン-2-オン 塩酸塩

## 【0309】

## 【化131】



実施例(16b)で製造されたN-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-2-クロロ-N-(2-オキシエチル)プロピオンアミド(165mg)を出発原料に用いた。

これを実施例(2g)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、tert-ブチルシクロヘキシル基部位及びメチル基のジアステレオマー混合物として、4-ブチル-1-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-3-メチルピペラジン-2-オン80mgを淡黄色油状物として得た。

これを実施例(2g)と同様の方法で塩酸塩化し、tert-ブチルシクロヘキシル基部位及びメチル基部位のジアステレオマー混合物として、標題化合物51mgを淡褐色固体として得た。

MS m/e (ESI) 385(MH<sup>+</sup>).

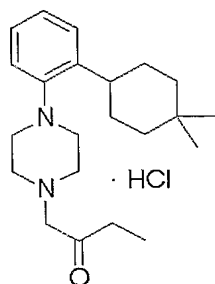
## 【0310】

(実施例17)

1-{4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル}ブタン-2-オン 塩酸塩

## 【0311】

## 【化132】



実施例 (3c) で製造された 1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン (420 mg, 1.54 mmol) を出発原料に用いた。

2-クロロ-N-エチルアセトアミドの代わりに 1-ブロモ-2-ブタノンを用い、ジメチルホルムアミドの代わりにアセトニトリルを用いて、実施例 (10b) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、1-[4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル]ブタン-2-オン 488 mg を黄色油状物として得た。

この油状物をジクロロメタンに溶解し、4 N 塩酸水素/酢酸エチル溶液を加えた。その溶液をヘキサンで希釈した後に、減圧下に濃縮した。得られた残渣固体をジエチルエーテル-ヘキサンでトリチュレーションし、続いてこれを濾取することにより標題化合物 496 mg を無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 343(MH<sup>+</sup>).

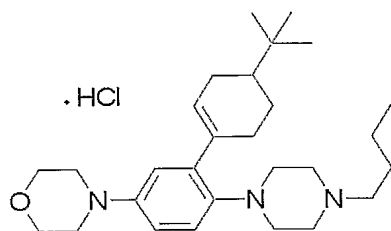
## 【0312】

(実施例 18)

4-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)フェニル]モルホリン 塩酸塩

## 【0313】

## 【化133】

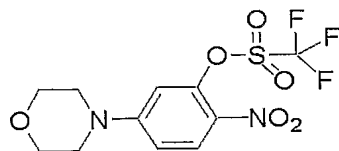


(18a)

トリフルオロメタンスルホン酸 5-モルホリン-4-イル-2-ニトロフェニルエステル

## 【0314】

## 【化134】



5-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-ニトロフェノールの代わりに 5-モルホリン-4-イル-2-ニトロフェノール (12 g, 53.5 mmol) を出発原料に用い、かつジクロロメタン-トリエチルアミン混合溶媒の代わりにピリジンを用い、実施例 (7c) と同様に反応させ、同様の後処理を行って、標題化合物 17.24 g を黄色結晶として得た。

## 【0315】

(18b)

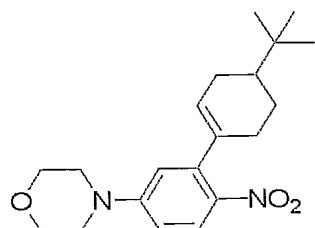
4-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-ニトロフェニル]モルホ



リン

【0316】

【化135】



実施例(18a)で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸5-モルホリン-4-イル-2-ニトロフェニルエステル(3.08g, 8.64mmol)を出発原料に用い、実施例(7e)と同様に反応させ、同様の後処理を行った。その結果、t-ブチル基部位のラセミ体である標題化合物2.68gを黄色結晶として得た。

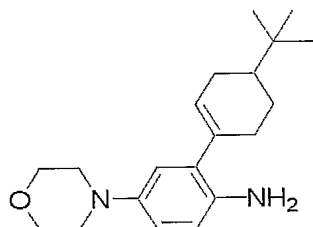
【0317】

(18c)

2-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-モルホリン-4-イル)フェニルアミン

【0318】

【化136】



実施例(18b)で製造された4-[3-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-ニトロフェニル]モルホリン(2.68g, 7.77mmol)を出発原料に用い、実施例(6e)と同様に反応させ、同様の後処理を行った。その結果、t-ブチル基部位のラセミ体である標題化合物2.19gを淡褐色結晶として得た。

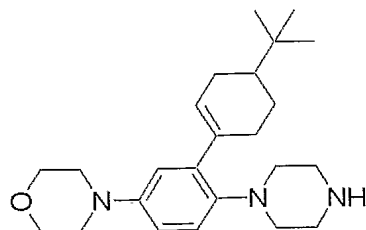
【0319】

(18d)

4-[3-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-ピペラジン-1-イル]フェニルモルホリン

【0320】

【化137】



実施例(18c)で製造された2-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-モルホリン-4-イル)フェニルアミン(2.19g, 6.96mmol)を出発原料に用い、実施例(7g)と同様に200℃で18時間反応させ、同様の後処理を行った。その結果、t-ブチル基部位のラセミ体である標題化合物1.84gを淡褐色結晶として得た。

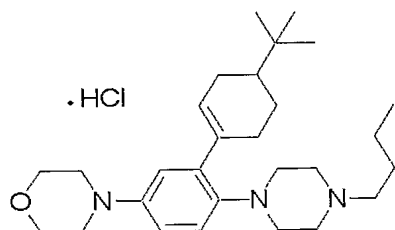
【0321】

(18e)

4-[3-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)フェニル]モルホリン 塩酸塩

【0322】

【化138】



実施例(18d)で製造された4-[3-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-ピペラジン-1-イルフェニル]モルホリン(0.32g, 0.834mmol)を出発原料に用い、実施例(7h)と同様に反応させ、同様の後処理を行った。その結果、*t*-ブチル基部位のラセミ体である標題化合物350mgを無色結晶として得た。  
MS  $m/e$  (ESI) 440( $MH^+$ ).

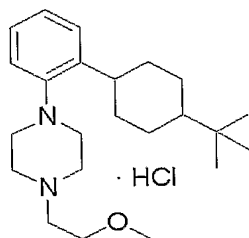
【0323】

(実施例19)

1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-4-(2-メトキシエチル)ピペラジン 塩酸塩

【0324】

【化139】



実施例(10a)において製造された1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(100mg, 0.333mmol)を出発原料に用いた。

2-クロロ-N-エチルアセトアミドの代わりに2-ブロモエチルメチルエーテルを用い、ジメチルホルムアミドの代わりにアセトニトリルを用いて、実施例(10b)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-4-(2-メトキシエチル)ピペラジン115mgを無色油状物として得た。

この油状物を実施例(10b)と同様の方法で塩酸塩化して、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として、無色結晶の標題化合物124mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 359( $MH^+$ ).

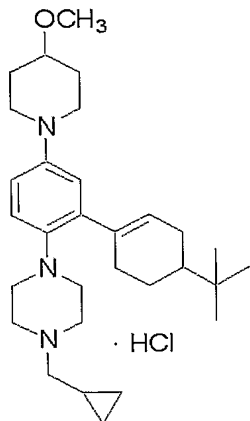
【0325】

(実施例20)

1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]-4-シクロプロピルメチルピペラジン 塩酸塩

【0326】

## 【化140】



実施例 (7 g) で製造された 1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン (100 mg, 0.243 mmol) を出発原料として用いて、実施例 (9) と同様に反応させ、同様の処理を行って、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のラセミ体として、無色固体の 1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]-4-シクロプロピルメチルピペラジン 104 mg 得た。これを実施例 (9) と同様の方法で塩酸塩化して *t*-ブチル基部位のラセミ体である標題化合物 79 mg を淡黄色固体として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 466 ( $MH^+$ ).

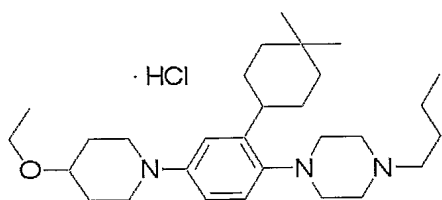
## 【0327】

(実施例 21)

1-ブチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-エトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

## 【0328】

## 【化141】

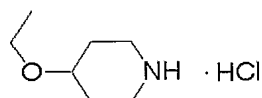


(21a)

4-エトキシピペリジン 塩酸塩

## 【0329】

## 【化142】



4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル (2.2 g, 10.9 mmol) を出発原料に用いた。

ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用い、実施例 (7a) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、淡黄色結晶の標題化合物 1.3 g を得た。

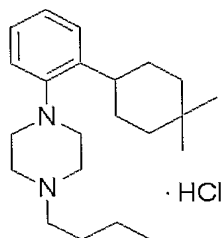
## 【0330】

(21b)

1-ブチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

## 【0331】

## 【化143】



実施例(3c)で製造された1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(65mg, 0.239mmol)を出発原料に用いた。

実施例(8c)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物82mgを無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 329(MH<sup>+</sup>).

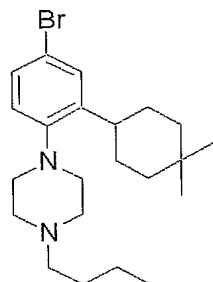
## 【0332】

(21c)

1-[4-ブロモ-2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-ブチルピペラジン

## 【0333】

## 【化144】



実施例(21b)で製造された1-ブチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩(64mg, 0.175mmol)を出発原料に用いた。

酢酸ナトリウムを使用試薬から除外し、実施例(3e)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物71mgを淡黄色油状物として得た。

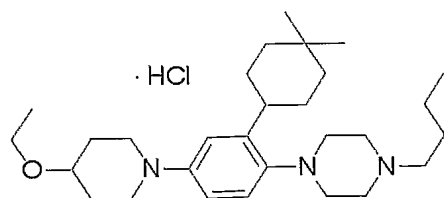
## 【0334】

(21d)

1-ブチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-エトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

## 【0335】

## 【化145】



実施例(21c)で製造された1-[4-ブロモ-2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-ブチルピペラジン(20mg, 0.0491mmol)と、実施例(21a)で製造された4-エトキシピペリジン塩酸塩(11mg, 0.0638mmol)を出発原料に用いた。

ナトリウムt-ブトキシドを4-エトキシピペリジン塩酸塩の等量分さらに追加した上で、実施例(3f)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、1-ブチル-4-[2-(

4, 4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-エトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジンを無色油状物として得た。

得られた油状物を酢酸エチル (3 mL) に溶解した後に、4 N塩化水素酢酸エチル溶液 (0.0082 mL) を加えた。さらにヘキサン (5 mL) で希釈し、その反応液を減圧下に濃縮した。析出した生成物の粗結晶をヘキサンで洗浄後に乾燥し、標題化合物 16 mg を無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 456(MH<sup>+</sup>).

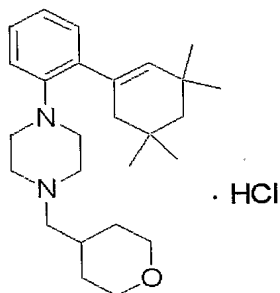
【0336】

(実施例 22)

1-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

【0337】

【化146】



実施例 (4 f) において製造された 1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン (120 mg, 0.402 mmol) を出発原料に用いた。

n-ブチルアルデヒドの代わりにテトラヒドロピラン-4-カルバルデヒドを用い、実施例 (4 g) と同様に反応させ、同様の処理を行って 1-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン 131 mg を無色油状物として得た。

これを実施例 (4 g) と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物 113 mg を無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 397(MH<sup>+</sup>).

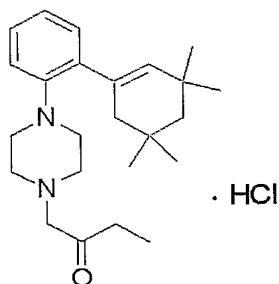
【0338】

(実施例 23)

1-{4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン-1-イル}ブタン-2-オン 塩酸塩

【0339】

【化147】



実施例 (4 f) において製造された 1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン (40 mg, 0.134 mmol) を出発原料に用いた。

2-クロロ-N-エチルアセトアミドの代わりに1-ブロモ-2-ブタノンを用い、ジ

メチルホルムアミドの代わりにアセトニトリルを用いて、実施例(10b)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、1-〔4-〔2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル〕ピペラジン-1-イル〕ブタン-2-オン 31mg を無色油状物として得た。

これを実施例(4g)と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物 38mg を淡褐色固体として得た。

MS m/e (ESI) 369(MH<sup>+</sup>).

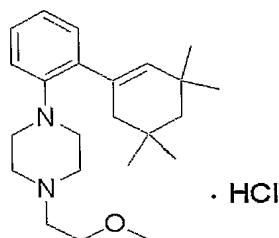
【0340】

(実施例 24)

1-(2-メトキシエチル)-4-〔2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル〕ピペラジン 塩酸塩

【0341】

【化148】



実施例(4f)において製造された1-〔2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル〕ピペラジン(40mg, 0.134mmol)を出発原料に用いた。

2-クロロ-N-エチルアセトアミドの代わりに2-ブロモエチルメチルエーテルを用い、ジメチルホルムアミドの代わりにアセトニトリルを用いて、実施例(10b)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、1-(2-メトキシエチル)-4-〔2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル〕ピペラジン 31mg を得た。

これを実施例(4g)と同様の方法で塩化して標題化合物 31mg を無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 357(MH<sup>+</sup>).

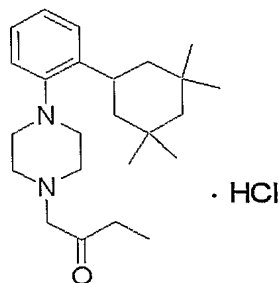
【0342】

(実施例 25)

1-〔4-〔2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル〕ピペラジン-1-イル〕ブタン-2-オン 塩酸塩

【0343】

【化149】



実施例(8b)において製造された1-〔2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル〕ピペラジン(40mg, 0.133mmol)を出発原料に用いた。

2-クロロ-N-エチルアセトアミドの代わりに1-ブロモ-2-ブタノンを用い、ジメチルホルムアミドの代わりにアセトニトリルを用いて、実施例(10b)と同様に反応

させ、同様の後処理を行い、1-[4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル]ブタン-2-オン 33 mg を無色油状物として得た。

これを実施例 (4 g) と同様の方法で塩化して標題化合物 33 mg を淡褐色固体として得た。

MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>).

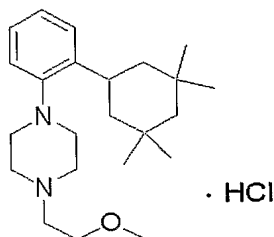
【0344】

(実施例 26)

1-(2-メトキシエチル)-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

【0345】

【化150】



実施例 (8 b) において製造された 1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン (40 mg, 0.133 mmol) を出発原料に用いた。

2-クロロ-N-エチルアセトアミドの代わりに2-ブロモエチルメチルエーテルを用い、ジメチルホルムアミドの代わりにアセトニトリルを用いて、実施例 (10 b) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、1-(2-メトキシエチル)-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 37 mg を得た。

これを実施例 (4 g) と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物 38 mg を無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 359 (MH<sup>+</sup>).

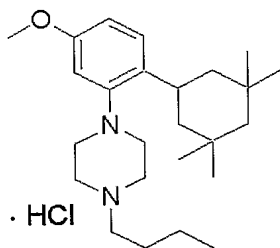
【0346】

(実施例 27)

1-ブチル-4-[5-メトキシ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

【0347】

【化151】

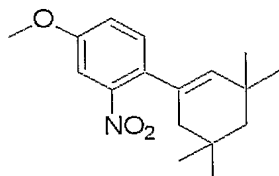


(27 a)

4-メトキシ-2-ニトロ-1-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)ベンゼン

【0348】

## 【化152】



実施例 (6 d) に従い、2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロランの代わりに実施例 (4 b) で製造された 4,4,5,5-テトラメチル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)-[1,3,2]ジオキサボロラン (2.7 g, 10.3 mmol) を用い、実施例 (6 d) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 2.5 g を黄色油状物として得た。

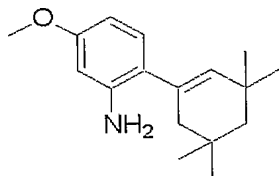
## 【0349】

(27b)

5-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニルアミン

## 【0350】

## 【化153】



実施例 (27 a) において製造された 4-メトキシ-2-ニトロ-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)ベンゼン (2.5 g, 8.6 mmol) を実施例 (6 e) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 2.2 g を黄色油状物として得た。

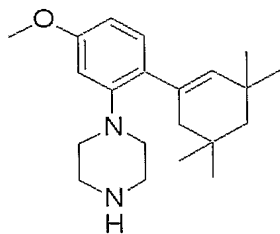
## 【0351】

(27c)

1-[5-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン

## 【0352】

## 【化154】



実施例 (27 b) において製造された 5-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニルアミン (2.2 g, 8.6 mmol) を実施例 (6 f) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 2.0 g を黄色固体として得た。

## 【0353】

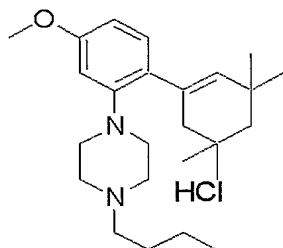
(27d)

1-ブチル-4-[5-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

## 【0354】



## 【化155】



実施例 (27c) において製造された 1-[5-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン (115mg, 0.35mmol) を実施例 (6g) に従い、テトラヒドロピラン-4-カルバルデヒドの代わりに n-ブチルアルデヒドを用い実施例 (6g) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 80mg を淡黄色油状物として得た。

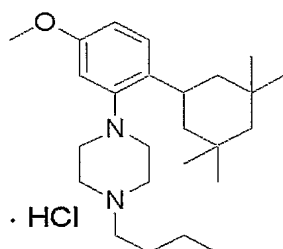
## 【0355】

(27e)

1-ブチル-4-[5-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

## 【0356】

## 【化156】



実施例 (27d) において製造された 1-ブチル-4-[5-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩 (70mg, 0.16mmol) を実施例 (6h) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 5mg を淡黄色固体として得た。

MS m/e (ESI) 387(MH<sup>+</sup>).

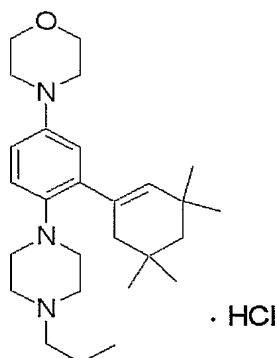
## 【0357】

(実施例 28)

4-[4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-3-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]モルホリン 塩酸塩

## 【0358】

## 【化157】

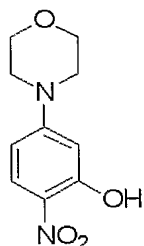


(28a)

5-モルホリン-4-イル-2-ニトロフェノール

## 【0359】

## 【化158】



市販の5-フルオロ-2-ニトロフェノール (10 g, 63.65 mmol) を出発原料に用いた。

4-メトキシピペリジン 塩酸塩の代わりにモルホリンを用いて、実施例 (7b) と同様に反応させた。反応液に水を加えて析出した結晶を濾取し、水及びヘキサンで洗浄後風乾して、標題化合物 14.04 g を黄色結晶として得た。

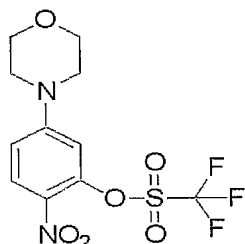
【0360】

(28b)

トリフルオロメタンスルホン酸 5-モルホリン-4-イル-2-ニトロフェニルエス  
テル

【0361】

【化159】



実施例 (28a) で製造された5-モルホリン-4-イル-2-ニトロフェノール (14.04 g, 62.63 mmol) を出発原料に用いた。

これを実施例 (7c) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 21.46 g を黄色結晶として得た。

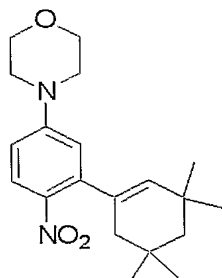
【0362】

(28c)

4-[4-ニトロ-3-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フ  
エニル]モルホリン

【0363】

【化160】



実施例 (28b) で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 5-モルホリン-4-イル-2-ニトロフェニルエステル (2 g, 5.6 mmol) を出発原料に用いた。

4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル (4,4,5,5-テトラメチル)-[1,3,2]ジオキサボロランの代わりに実施例 (4b) で製造された4,4,5,5-テトラメチル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)-[1,3,2]ジオキサボロランを用い、溶媒を1,2-ジメトキシエタン-水の混合溶媒とし

て、実施例(7e)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 1.7 g を黄色油状物として得た。

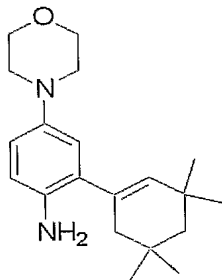
【0364】

(28d)

4-モルホリン-4-イル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニルアミン

【0365】

【化161】



実施例(28c)で製造された4-[4-ニトロ-3-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]モルホリン(1g, 2.9mmol)を出発原料に用いた。

反応時間を15時間40分に変更して、実施例(6e)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 912 mg を黄色油状物として得た。

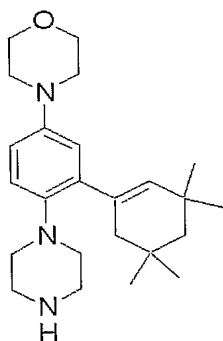
【0366】

(28e)

4-[4-ピペラジン-1-イル-3-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]モルホリン

【0367】

【化162】



実施例(28d)で製造された4-モルホリン-4-イル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニルアミン(910mg, 2.89mmol)を出発原料に用いた。

これを実施例(7g)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 820 mg を淡褐色固体として得た。

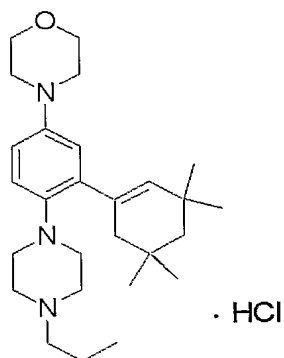
【0368】

(28f)

4-[4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-3-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]モルホリン 塩酸塩

【0369】

## 【化 163】



実施例 (28e) で製造された 4-[4-ピペラジン-1-イル-3-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] モルホリン (120mg, 0.313mmol) を出発原料に用いた。

n-ブチルアルデヒドの代わりにプロピルアルデヒドを用いて、実施例 (4g) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、4-[4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-3-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] モルホリン 119mg を白色固体として得た。

これを実施例 (4g) と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物 135mg を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 426(MH<sup>+</sup>).

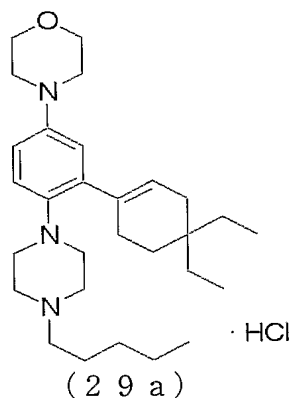
## 【0370】

(実施例 29)

4-[3-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-ペンチルピペラジン-1-イル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

## 【0371】

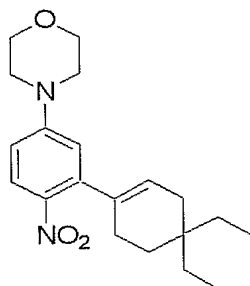
## 【化 164】



4-[3-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-ニトロフェニル] モルホリン

## 【0372】

## 【化 165】



実施例 (28b) で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 5-モルホリン-4-イル-2-ニトロフェニルエステル (3 g, 8.42 mmol) を出発原料に用いた。

4-tert-ブチル-1-シクロヘキサ-1-エニル-(4,4,5,5-テトラメチル)[1,3,2]ジオキサボロランの代わりに、実施例 (6c) で製造した 2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロランを用い、溶媒を 1,2-ジメトキシエタン-水の混合溶媒として、実施例 (7e) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 3.11 g を黄色油状物として得た。

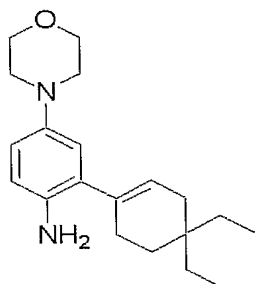
【0373】

(29b)

2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-モルホリン-4-イルフェニルアミン

【0374】

【化166】



実施例 (29a) で製造された 4-[3-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-ニトロフェニル]モルホリン (3.11 g, 9.03 mmol) を出発原料に用いた。

これを実施例 (6e) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 2.55 g を褐色油状物として得た。

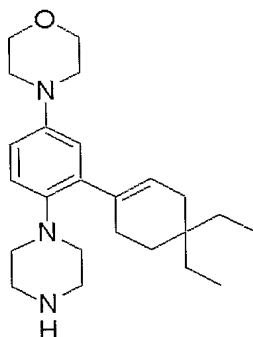
【0375】

(29c)

4-[3-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-ピペラジン-1-イルフェニル]モルホリン

【0376】

【化167】



実施例 (29b) で製造された 2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-モルホリン-4-イルフェニルアミン (2.55 g, 8.11 mmol) を出発原料に用いた。

これを実施例 (7g) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 2.01 g を淡褐色固体として得た。

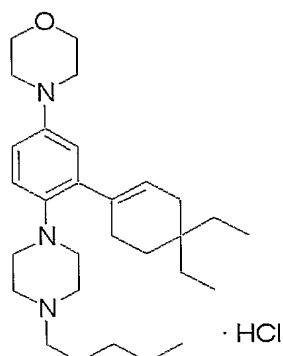
【0377】

(29d)

4-[3-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-ペンチルピペラジン-1-イル)フェニル]モルホリン 塩酸塩

【0378】

【化168】



実施例(29c)において製造された4-[3-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-ピペラジン-1-イルフェニル]モルホリン(30mg, 0.0782mmol)を出発原料に用いた。

これを実施例(1f)と同様に反応させ、同様の後処理を行った。さらに実施例(1f)と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物38.9mgを白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

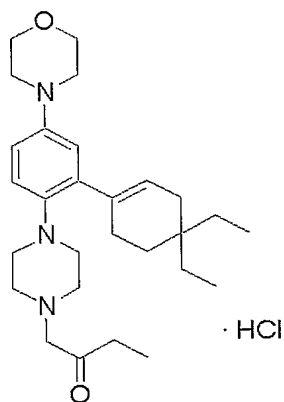
【0379】

(実施例30)

1-{4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-モルホリン-4-イルフェニル]ピペラジン-1-イル}ブタン-2-オン 塩酸塩

【0380】

【化169】



実施例(29c)において製造された4-[3-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-ピペラジン-1-イルフェニル]モルホリン(250mg, 0.652mmol)を出発原料に用いた。

2-クロロ-N-エチルアセトアミドの代わりに1-ブロモ-2-ブタノンを用い、実施例(10b)と同様に反応させ、同様の後処理を行った。さらに実施例(4g)と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物320mgを白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

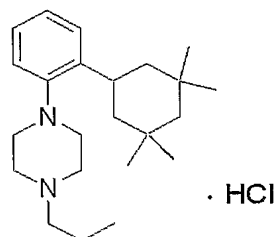
【0381】

(実施例31)

1-プロピル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

【0382】

## 【化170】



実施例 (8b) において製造された 1-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン (120mg, 0.399mmol) を出発原料に用いた。

n-ブチルアルデヒドの代わりにプロピルアルデヒドを用い、実施例 (4g) と同様に反応させ、同様の処理を行って 1-プロピル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 104mg を無色油状物として得た。

これを実施例 (4g) と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物 92mg を無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 343(MH<sup>+</sup>).

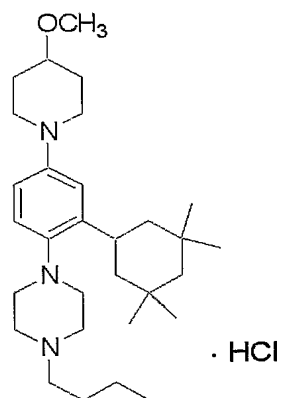
## 【0383】

(実施例 32)

1-ブチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

## 【0384】

## 【化171】

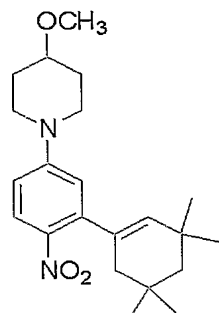


(32a)

4-メトキシ-1-[4-ニトロ-3-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペリジン

## 【0385】

## 【化172】



実施例 (7c) で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 5-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-ニトロフェニルエステル (2g, 5.6mmol) を出発原料に

用いた。4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル-(4, 4, 5, 5-テトラメチル)-[1, 3, 2]ジオキサボロランの代わりに実施例(4b)で製造された4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)-[1, 3, 2]ジオキサボロランを用い、溶媒を1, 2-ジメトキシエタン-水の混合溶媒として、実施例(7e)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物2.89gを黄色油状物として得た。

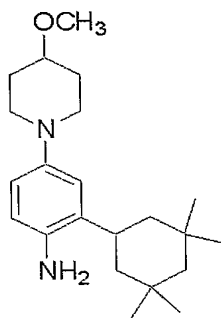
【0386】

(32b)

4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン

【0387】

【化173】



実施例(32a)で製造された4-メトキシ-1-[4-ニトロ-3-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペリジン(1g, 2.68mmol)を出発原料に用いた。

酢酸エチルの代わりにメタノール-テトラヒドロフランの混合溶媒を用い、反応時間を18時間40分に変更して、実施例(2c)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物845mgを淡褐色油状物として得た。

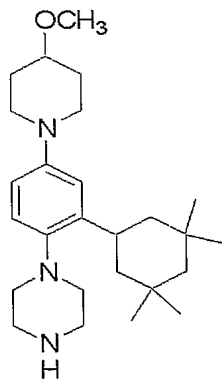
【0388】

(32c)

1-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン

【0389】

【化174】



実施例(32b)で製造された4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン(843mg, 2.45mmol)を出発原料に用いた。

これを、実施例(7g)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物596mgを淡褐色固体として得た。



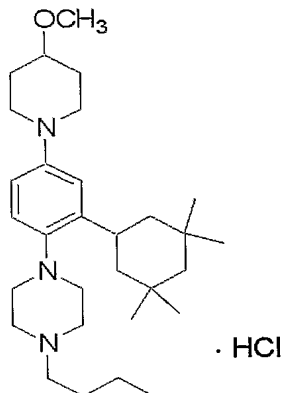
【0390】

(32d)

1-ブチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

【0391】

【化175】



実施例(32c)で製造された1-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(120mg, 0.29mmol)を出発原料に用いた。

これを実施例(4g)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、1-ブチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン130mgを淡黄色固体として得た。

これを実施例(4g)と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物143mgを淡褐色固体として得た。

MS m/e (ESI) 470(MH<sup>+</sup>).

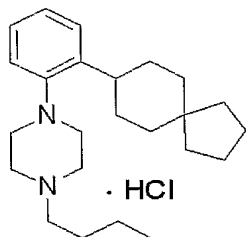
【0392】

(実施例33)

1-ブチル-4-(2-スピロ[4.5]デカ-8-イルフェニル)ピペラジン 塩酸塩

【0393】

【化176】



(33a)

スピロ[4.5]デカ-6-エン-8-オン

【0394】

【化177】



シクロペンタンカルバルデヒド(10g, 100mmol)のトルエン(100mL)溶液に、メチルビニルケトン(7.8g, 110mmol)、p-トルエンスルホン酸(1.9g, 10mmol)を加え、ディーンスターク装置を用い水を除きながら120℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで空冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を

減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し標題化合物 6.0 g を赤色油状物として得た。

【0395】

(33b)

スピロ [4.5] デカン-8-オン

【0396】

【化178】



実施例 (33a) において製造されたスピロ [4.5] デカン-6-エン-8-オン (6.0 g, 40 mmol) を用い、実施例 (6a) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 6.0 g を赤色油状物として得た。

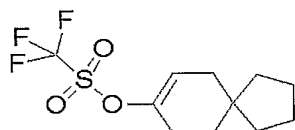
【0397】

(33c)

トリフルオロメタンスルホン酸 スピロ [4.5] デカン-7-エン-8-イルエステル

【0398】

【化179】



実施例 (33b) において製造されたスピロ [4.5] デカン-8-オン (7.0 g, 46 mmol) を用い、実施例 (6b) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 3.7 g を黄色油状物として得た。

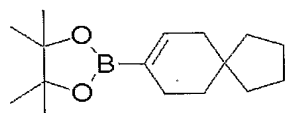
【0399】

(33d)

4,4,5,5-テトラメチル-2-スピロ [4.5] デカン-7-エン-8-イル- [1,3,2] ジオキサボロラン

【0400】

【化180】



実施例 (33c) において製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 スピロ [4.5] デカン-7-エン-8-イルエステル (3.7 g, 40 mmol) を用い、実施例 (6c) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 3.3 g を淡黄色油状物として得た。

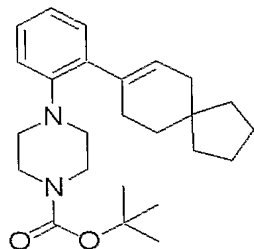
【0401】

(33e)

4-(2-スピロ [4.5] デカン-7-エン-8-イルフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【0402】

## 【化181】



実施例 (33d) において製造された 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-スピロ [4. 5] デカー-7-エン-8-イル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン (1. 3 g, 4. 95 mmol) を用い、実施例 (4e) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 1. 0 g を淡黄色油状物として得た。

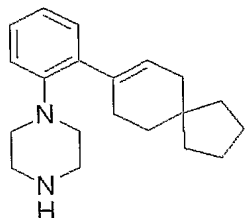
## 【0403】

(33f)

1-(2-スピロ [4. 5] デカー-7-エン-8-イルフェニル) ピペラジン

## 【0404】

## 【化182】



実施例 (33e) において製造された 4-(2-スピロ [4. 5] デカー-7-エン-8-イルフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (1. 0 g, 2. 5 mmol) を用い、実施例 (4f) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 0. 6 g を黄色油状物として得た。

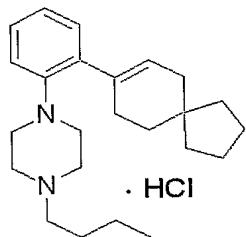
## 【0405】

(33g)

1-ブチル-4-(2-スピロ [4. 5] デカー-7-エン-8-イルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

## 【0406】

## 【化183】



実施例 (33f) において製造された 1-(2-スピロ [4. 5] デカー-7-エン-8-イルフェニル) ピペラジン (140 mg, 0. 47 mmol) を用い、実施例 (4g) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 125 mg を淡黄色固体として得た。

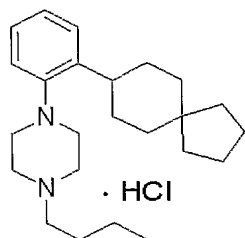
## 【0407】

(33h)

1-ブチル-4-(2-スピロ [4. 5] デカー-8-イルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

## 【0408】

## 【化 184】



実施例 (33 g) において製造された 1-ブチル-4-(2-スピロ [4.5] デカ-7-エン-8-イルフェニル) ピペラジン 塩酸塩 (40 mg, 0.10 mmol) を用い、実施例 (6 h) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 33 mg を淡黄色固体として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 355 ( $MH^+$ ).

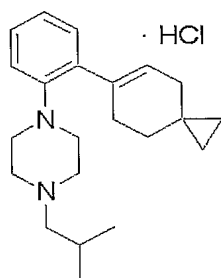
## 【0409】

(実施例 34)

1-イソブチル-4-(2-スピロ [2.5] オクタ-5-エン-6-イルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

## 【0410】

## 【化 185】

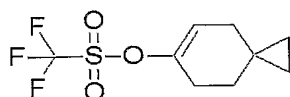


(34 a)

トリフルオロメタンスルホン酸 スピロ [2.5] オクタ-5-エン-6-イルエステル

## 【0411】

## 【化 186】



4,4-ジエチルシクロヘキサノンの代わりに、スピロ [2.5] オクタン-2-オン (1.71 g, 13.77 mmol) を出発原料に用いて、実施例 (6 b) と同様に反応させ、同様の処理を行って、標題化合物 3.35 g を褐色油状物として得た。

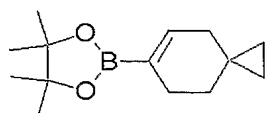
## 【0412】

(34 b)

4,4,5,5-テトラメチル-2-スピロ [2.5] オクタ-5-エン-6-イル- [1,3,2] ジオキサボロラン

## 【0413】

## 【化 187】



トリフルオロメタンスルホン酸 4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニルエステルの代わりに、実施例 (34 a) において製造されたトリフルオロメタンスルホン酸スピロ [2.5] オクタ-5-エン-6-イルエステル (3.34 g, 13.03 mmol) を出発

原料に用いて、実施例（6 c）と同様に反応させ、同様の処理を行って、標題化合物 2. 35 g を黄色油状物として得た。

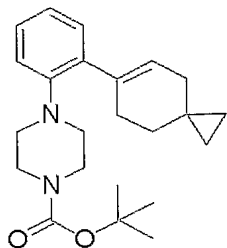
【0414】

(34 c)

4-（2-スプロ[2.5]オクター5-エン-6-イルフェニル）ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【0415】

【化188】



実施例（4 d）において製造された 4-（2-トリフルオロメタンスルホニルオキシフェニル）ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル（4.12 g, 10.03 mmol）を出発原料に用いた。

4,4,5,5-テトラメチル-2-（3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル）[1,3,2]ジオキサボロランの代わりに、実施例（34 b）で製造された 4,4,5,5-テトラメチル-2-スプロ[2.5]オクター5-エン-6-イル-[1,3,2]ジオキサボロラン（2.35 g, 10.03 mmol）用いて、実施例（4 e）と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 3.09 g を淡黄色固体として得た。

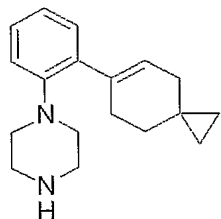
【0416】

(34 d)

1-（2-スプロ[2.5]オクター5-エン-6-イルフェニル）ピペラジン

【0417】

【化189】



実施例（34 c）において製造された 4-（2-スプロ[2.5]オクター5-エン-6-イルフェニル）ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル（0.380 g, 1.03 mmol）を出発原料に用いて、実施例（4 f）と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 249 mg を淡淡褐色油状物として得た。

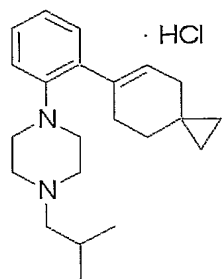
【0418】

(34 e)

1-イソブチル-4-（2-スプロ[2.5]オクター5-エン-6-イルフェニル）ピペラジン 塩酸塩

【0419】

## 【化190】



実施例(34d)で製造した1-(2-スプロ[2.5]オクター5-エン-6-イルフェニル)ピペラジン(66mg, 0.246mmol)を出発原料に用いた。

テトラヒドロピラン-4-カルバルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを用いて、実施例(6g)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物76mgを無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 325(MH<sup>+</sup>).

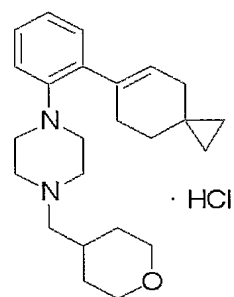
## 【0420】

(実施例35)

1-(2-スプロ[2.5]オクター5-エン-6-イルフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩

## 【0421】

## 【化191】



実施例(34d)で製造した1-(2-スプロ[2.5]オクター5-エン-6-イルフェニル)ピペラジン(20mg, 0.0745mmol)を出発原料に用いた。

実施例(6g)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物24.3mgを無色固体として得た。

MS m/e (ESI) 367(MH<sup>+</sup>).

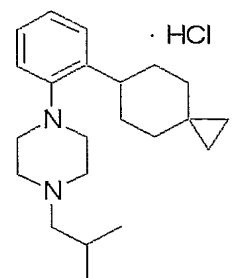
## 【0422】

(実施例36)

1-イソブチル-4-(2-スプロ[2.5]オクター6-イルフェニル)ピペラジン 塩酸塩

## 【0423】

## 【化192】



実施例(34e)で製造された1-イソブチル-4-(2-スプロ[2.5]オクター5

ーエン-6-イルフェニル) ピペラジン塩酸塩 (20 mg, 0.0554 mmol) を出発原料に用いた。

実施例 (6 h) と同様に反応させ 6 時間攪拌した後に、同様の後処理を行い、標題化合物 19 mg を無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 327(MH<sup>+</sup>).

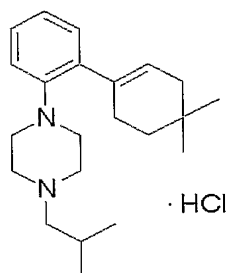
【0424】

(実施例 37)

1- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] -4-イソブチル  
ピペラジン 塩酸塩

【0425】

【化193】

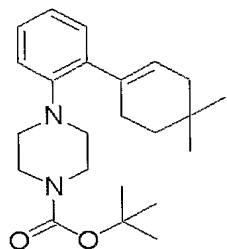


(37a)

4- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン-1-  
カルボン酸 t-ブチルエステル

【0426】

【化194】



実施例 (4 d) において製造された 4- (2-トリフルオロメタンスルホニルオキシフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (4.1 g, 10 mmol) を出発原料に用いた。

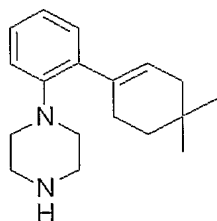
4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) [1, 3, 2] ジオキサボロランの代わりに、実施例 (1 b) で製造された 2- (4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル [1, 3, 2] ジオキサボロラン (2.83 g, 12 mmol) を用いて、実施例 (4 e) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 3.29 g を無色固体として得た。

【0427】

(37b)

1- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン  
【0428】

## 【化195】



実施例(37a)において製造された4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサー1-エニル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(3.17g, 8.56mmol)を出発原料に用いた。

酢酸エチル-ジクロロメタン混合溶媒の代わりにジクロロメタン溶媒を用いて、実施例(3g)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物1.82gを淡緑色固体として得た。

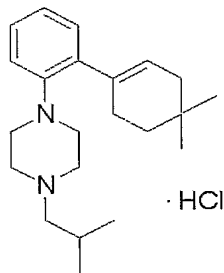
【0429】

(37c)

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサー1-エニル)フェニル]-4-イソブチル  
ピペラジン 塩酸塩

【0430】

【化196】



実施例(37b)において製造された1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサー1-エニル)フェニル]ピペラジン(200mg, 0.740mmol)を出発原料に用いた。

実施例(3h)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサー1-エニル)フェニル]-4-イソブチルピペラジン230mgを淡黄色油状物として得た。

これを実施例(3h)と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物255mgを無色固体として得た。

MS m/e (ESI) 327(MH<sup>+</sup>).

【0431】

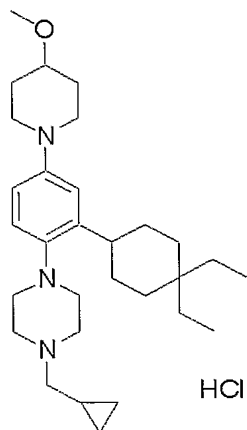
(実施例38)

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

【0432】



## 【化197】



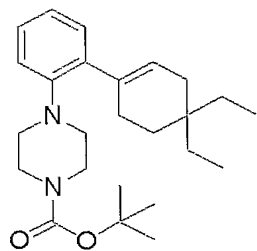
【0433】

(38a)

4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【0434】

## 【化198】



実施例(4d)において製造された4-(2-トリフルオロメタンスルホニルオキシフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(4.71g, 11.5mmol)を出発原料に用いた。

4,4,5,5-テトラメチル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)[1,3,2]ジオキサボロランの代わりに、実施例(6c)で製造された2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン(3.7g, 14.0mmol)を用いて、実施例(4e)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物3.94gを褐色油状物として得た。

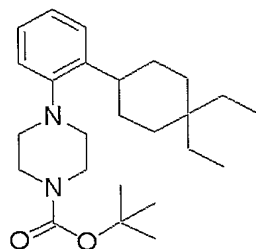
【0435】

(38b)

4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【0436】

## 【化199】



実施例(38a)において製造された4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(3.96g, 9.93mmol)を出発原料に用いた。

テトラヒドロフラン-メタノール混合溶媒の代わりに、メタノールのみを溶媒に用いて、実施例(8a)と同様に反応させ、同様の処理を行った。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物3.79gを黄色油状物として得た。

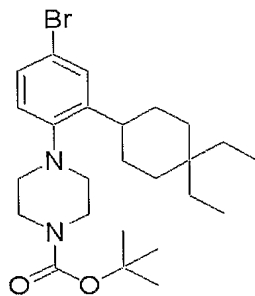
【0437】

(38c)

4-[4-ブromo-2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【0438】

【化200】



実施例(38b)において製造された4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(3.79g, 9.46mmol)を出発原料に用いた。

これを実施例(3e)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物2.75gを白色固体として得た。

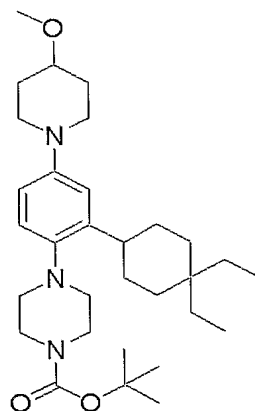
【0439】

(38d)

4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【0440】

【化201】



実施例(38c)において製造された4-[4-ブromo-2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(900mg, 1.88mmol)をキシレン(10mL)に溶解させた。その混合液に実施例(7a)において製造された4-メトキシピペリジン 塩酸塩(430mg, 2.84mmol)、ナトリウム t-ブトキシド(810mg, 8.43mmol)、トリ- t-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート(340mg, 1.17mmol)、および酢酸パラジウム(II)(105mg, 0.47mmol)を加え、窒素気流下、外温100℃で1時間攪拌した。

続いて実施例(3f)と同様の後処理を行い、標題化合物413mgを淡赤色固体とし

て得た。

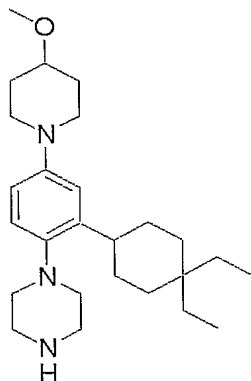
【0441】

(38e)

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン

【0442】

【化202】



実施例(38d)において製造された4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(413mg, 0.80mmol)を出発原料として用いた。これを実施例(8b)と同様に反応させ、5N水酸化ナトリウム水溶液の代わりに炭酸カリウムを用いて同様の処理を行い、標題化合物283mgを白色固体として得た。

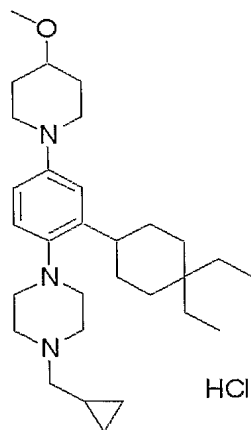
【0443】

(38f)

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

【0444】

【化203】



実施例(38e)において製造された1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン(50mg, 0.121mmol)を出発原料として用いた。

これを実施例(9)と同様に反応させ、同様の処理を行った。さらに実施例(9)と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物60mgを白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 468 (MH<sup>+</sup>).

【0445】

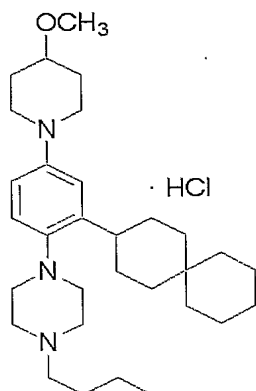
(実施例39)

1-ブチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ[5.5]

ウンデカー 3-イルフェニル] ピペラジン

【0446】

【化204】

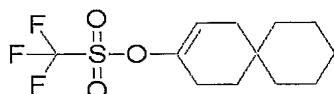


(39a)

トリフルオロメタンスルホン酸スピロ [5. 5] ウンデカー 2-エン-3-イルエステル

【0447】

【化205】



4, 4-ジエチルシクロヘキサノンの代わりに、スピロ [5. 5] ウンデカン-3-オン (15 g, 90.2 mmol) を出発原料に用いて、実施例 (6b) と同様に反応させ、同様の処理を行って、標題化合物 20.9 g を褐色油状物として得た。

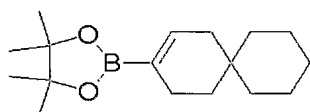
【0448】

(39b)

4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-スピロ [5. 5] ウンデカー 2-エン-3-イル-  
[1, 3, 2] ジオキサボロラン

【0449】

【化206】



トリフルオロメタンスルホン酸 4, 4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニルエステルの代わりに、実施例 (39a) において製造されたトリフルオロメタンスルホン酸スピロ [5. 5] ウンデカー 2-エン-3-イルエステル (10 g, 33.5 mmol) を出発原料に用いて、実施例 (6c) と同様に反応させ、同様の処理を行って、標題化合物 7.64 g を黄色固体として得た。

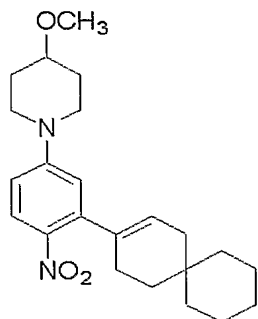
【0450】

(39c)

4-メトキシ-1-(4-ニトロ-3-スピロ [5. 5] ウンデカー 2-エン-3-イル-  
フェニル) ピペリジン

【0451】

## 【化207】



実施例(7c)において製造されたトリフルオロメタンスルホン酸5-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-ニトロフェニルエステル(2.0g, 5.43mmol)を出発原料に用いた。4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル-(4,4,5,5-テトラメチル)-[1,3,2]ジオキサボロランの代わりに、実施例(39b)で製造された4,4,5,5-テトラメチル-2-スピロ[5.5]ウンデカ-2-エン-3-イル-[1,3,2]ジオキサボロラン(1.65g, 5.97mmol)を用い、実施例(7e)と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 2.331gを橙色油状物として得た。

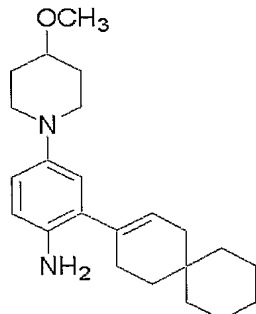
## 【0452】

(39d)

4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ[5.5]ウンデカ-2-エン-3-イル)フェニルアミン

## 【0453】

## 【化208】



実施例(39c)で製造された4-メトキシ-1-(4-ニトロ-3-スピロ[5.5]ウンデカ-2-エン-3-イル-フェニル)ピペリジン(2.331g, 6.06mmol)を出発原料に用いて、実施例(6e)と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 1.79gを黄色油状物として得た。

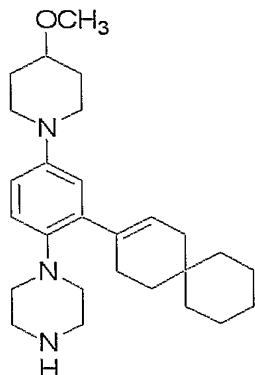
## 【0454】

(39e)

1-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ[5.5]ウンデカ-2-エン-3-イル-フェニル]ピペラジン

## 【0455】

【化209】



実施例 (39 d) で製造された 4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ [5.5] ウンデカ-2-エン-3-イル) フェニルアミン (1.79 g, 5.03 mmol) を出発原料に用いて、実施例 (7 g) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 1.071 g を淡黄色固体として得た。

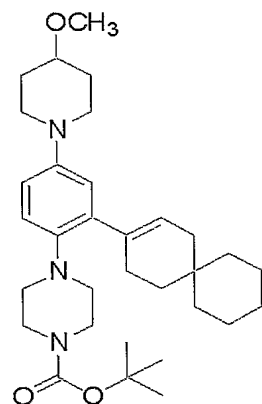
【0456】

(39 f)

4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ [5.5] ウンデカ-2-エン-3-イルフェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【0457】

【化210】



実施例 (39 e) で製造された 1-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ [5.5] ウンデカ-2-エン-3-イルフェニル]ピペラジン (450 mg, 1.062 mmol) を出発原料に用いて、実施例 (3 d) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 524 mg を無色固体として得た。

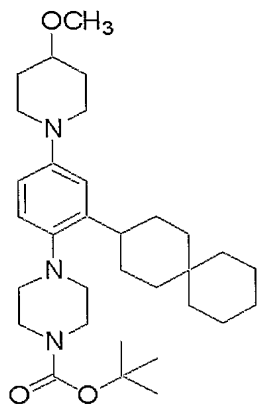
【0458】

(39 g)

4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ [5.5] ウンデカ-3-イルフェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【0459】

## 【化 2 1 1】



実施例 (39 f) で製造された 4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ [5. 5] ウンデカ-2-エン-3-イルフェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル (524 mg, 1.0 mmol) を出発原料に用いた。メタノールとテトラヒドロフランの混合溶媒の代わりに、メタノール、テトラヒドロフラン、および酢酸エチルの混合溶液を用い、実施例 (8 a) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 517 mg を無色固体として得た。

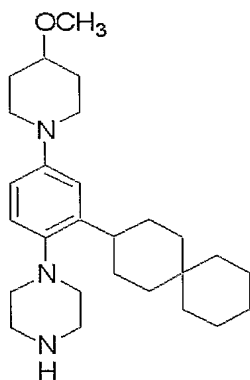
【0460】

(39 h)

1-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ [5. 5] ウンデカ-3-イルフェニル]ピペラジン

【0461】

## 【化 2 1 2】



実施例 (39 g) で製造された 4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ [5. 5] ウンデカ-3-イルフェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル (517 mg, 0.983 mmol) を出発原料に用いて、実施例 (8 b) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 367 mg を淡黄色固体として得た。

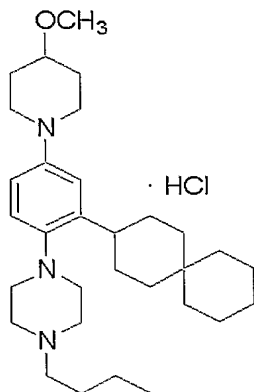
【0462】

(39 i)

1-ブチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ [5. 5] ウンデカ-3-イルフェニル]ピペラジン 塩酸塩

【0463】

## 【化 2 1 3】



実施例 (39 h) で製造された 1-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-ススピロ [5. 5] ウンデカー 3-イルフェニル]ピペラジン (50 mg, 0. 117 mmol) を出発原料に用いて、実施例 (7 h) と同様に反応させ、同様の処理を行って 1-ブチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-ススピロ [5. 5] ウンデカー 3-イルフェニル]ピペラジン 23 mg を無色固体として得た。

これを実施例 (7 h) と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物 28 mg を無色固体として得た。

MS m/e (ESI) 482(MH<sup>+</sup>).

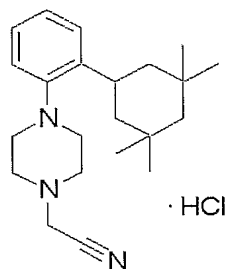
## 【0 4 6 4】

(実施例 40)

1-[4-(2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル)ピペラジン-1-イル]アセトニトリル 塩酸塩

## 【0 4 6 5】

## 【化 2 1 4】



実施例 (8 b) で製造された 1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン (40 mg, 0. 133 mmol) を出発原料に用いた。

2-クロロ-N-エチルアセトアミドの代わりにブromoアセトニトリルを用いて、実施例 (10 b) と同様に反応させ、同様の後処理をした。

続いて、ここで得られた生成物を実施例 (10 b) と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物 28 mg を無色固体として得た。

MS m/e (ESI) 340(MH<sup>+</sup>).

## 【0 4 6 6】

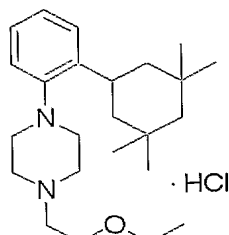
(実施例 41)

1-(2-エトキシエチル)-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

## 【0 4 6 7】



## 【化 2 1 5】



実施例 (8 b) で製造された 1-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン (40 mg, 0.133 mmol) を出発原料に用いた。

2-クロロ-N-エチルアセトアミドの代わりに 2-ブロモエチルエチルエーテルを用いて、実施例 (10 b) と同様に反応させ、同様の後処理をした。

続いて、ここで得られた生成物を実施例 (10 b) と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物 34 mg を無色固体として得た。

MS m/e (ESI) 373(MH<sup>+</sup>).

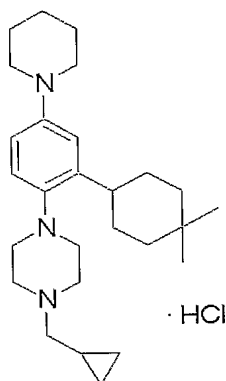
## 【0 4 6 8】

(実施例 4 2)

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-ピペリジン-1-イルフェニル]ピペラジン 塩酸塩

## 【0 4 6 9】

## 【化 2 1 6】

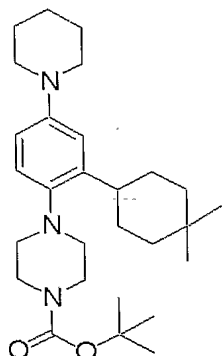


(4 2 a)

4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-ピペリジン-1-イルフェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【0 4 7 0】

## 【化 2 1 7】



実施例 (3 e) で製造された 4-[4-ブロモ-2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (800 mg, 1.77 mmol) を出発原料に用いた。

モルホリンの代わりに、ピペリジンを用いて実施例 (3 f) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 597 mg を無色固体として得た。

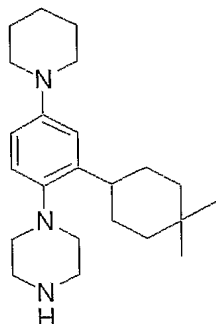
【0471】

(42b)

1- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) -4-ピペリジン-1-イルフェニル]  
ピペラジン

【0472】

【化218】



実施例 (42a) において製造された 4- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) -4-ピペリジン-1-イルフェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (597 mg, 1.31 mmol) を出発原料に用いた。

実施例 (3g) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 419 mg を無色固体として得た。

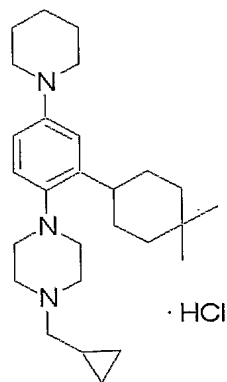
【0473】

(42c)

1-シクロプロピルメチル-4- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) -4-ピペリジン-1-イルフェニル] ピペラジン 塩酸塩

【0474】

【化219】



実施例 (42b) において製造された 1- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) -4-ピペリジン-1-イルフェニル] ピペラジン (50 mg, 0.141 mmol) を出発原料に用いた。

イソブチルアルデヒドの代わりにシクロプロパンカルバルデヒドを用いて、実施例 (3h) と同様に反応させ、同様の後処理をした。

続いて、ここで得られた生成物を実施例 (3h) と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物 65 mg を無色固体として得た。

MS m/e (ESI) 410 (MH<sup>+</sup>).

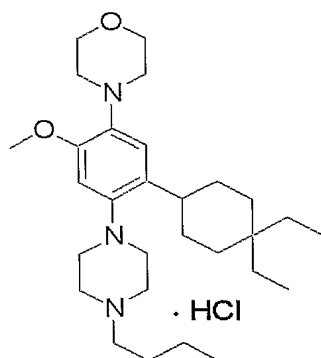
【0475】

(実施例 43)

4-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-5-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-2-メトキシフェニル]-モルホリン 塩酸塩

【0476】

【化220】



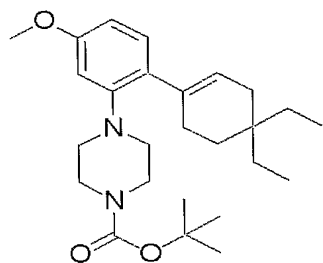
【0477】

(43a)

4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【0478】

【化221】



実施例 (6f) で製造された 1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]ピペラジン (0.9 g, 2.7 mmol) を用いて、実施例 (3d) に従い溶媒としてジクロロメタンの代わりにテトラヒドロフランを用い、実施例 (3d) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 0.96 g を淡黄色油状物として得た。

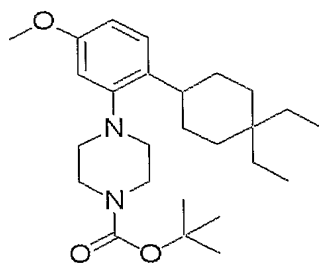
【0479】

(43b)

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【0480】

【化222】



実施例 (43a) において製造された 4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (0.96 g, 2.2 mmol) を用い、メタノールとテトラヒドロフランの混合溶媒の代わり

にメタノールを用い、実施例(8a)と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 0.95 g を淡黄色油状物として得た。

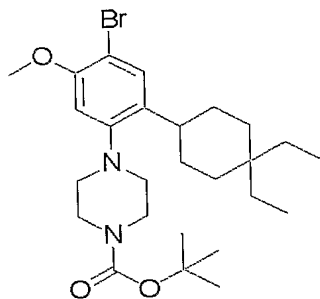
【0481】

(43c)

4-[4-ブromo-2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【0482】

【化223】



実施例(43b)において製造された1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(0.9 g, 2.08 mmol)を実施例(3e)に従い、メタノールの代わりにアセトニトリルを用い、臭素の代わりにN-ブromosuccinimideを用い、実施例(3e)と同様に反応した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、同様の処理を行って標題化合物 0.41 g を淡黄色油状物として得た。

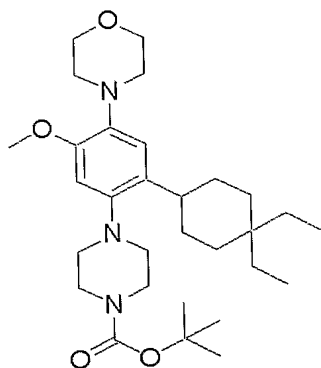
【0483】

(43d)

4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-morpholino-5-メトキシフェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【0484】

【化224】



実施例(43c)において製造された4-[4-ブromo-2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(200 mg, 0.39 mmol)を実施例(3f)に従い、トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレートの代わりにトリ-tert-ブチルホスフィンを用いて実施例(3f)と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 80 mg を黄色油状物として得た。

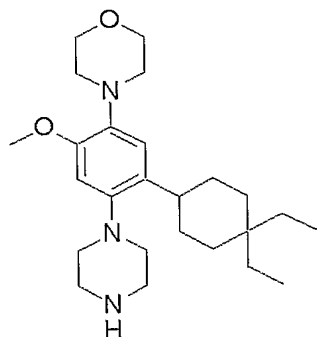
【0485】

(43e)

4-[5-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-2-methoxy-4-piperazine-1-yl]phenylmorpholine

【0486】

## 【化 2 2 5】



実施例 (43d) において製造された 4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-  
 モルホリノ-5-メトキシフェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル  
 (80mg, 0.2mmol) を実施例 (8b) と同様に反応させ、同様の処理を行って  
 標題化合物 40mg を黄色固体として得た。

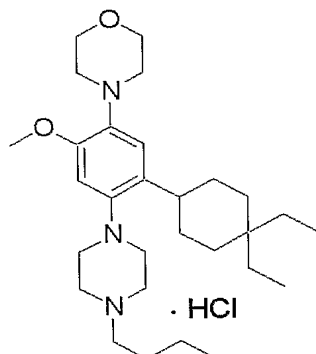
## 【0487】

(43f)

4-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-5-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-  
 2-メトキシフェニル]-モルホリン 塩酸塩

## 【0488】

## 【化 2 2 6】



実施例 (43e) において製造された 4-[5-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-2-  
 -メトキシ-4-ピペラジン-1-イルフェニル]モルホリン (20mg, 0.048mmol)  
 を実施例 (6g) に従い、テトラヒドロピラン-4-カルバルデヒドの代わりに  
 n-ブチルアルデヒドを用い実施例 (6g) と同様に反応させ、同様の処理を行って標  
 題化合物 11mg を淡黄色固体として得た。

MS m/e (ESI) 472(MH<sup>+</sup>).

## 【0489】

(実施例 44)

2-{4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル}-  
 N-プロピルアセトアミド 塩酸塩

MS m/e (ESI) 400(MH<sup>+</sup>).

## 【0490】

前述の一般的製造方法の記載、実施例の記載またはそれらと周知の方法を組み合わせた方  
 法に準じて、下記化合物を製造した。

2-{4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル}-  
 N,N-ジメチルアセトアミド 塩酸塩

MS m/e (ESI) 386(MH<sup>+</sup>).

4-ベンジル-1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-2  
 -オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 405(MH<sup>+</sup>).

2 - {4 - [2 - (4 - t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン-1-イル} - N-エチルアセトアミド 塩酸塩

MS m/e (ESI) 384(MH<sup>+</sup>).

1 - [2 - (4 - t-ブチルシクロヘキシル) フェニル] - 4-シクロプロピルメチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 355(MH<sup>+</sup>).

1 - [2 - (4 - t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] - 4-メチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 313(MH<sup>+</sup>).

1-フラン-3-イルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 381(MH<sup>+</sup>).

1 - [4 - (4-メトキシピペリジン-1-イル) - 2 - (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] - 4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 454(MH<sup>+</sup>).

2 - {4 - [2 - (4 - t-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル} - 1-モルホリン-4-イルエタノン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 428(MH<sup>+</sup>).

2 - {4 - [2 - (4 - t-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル} - 1-ピロリジン-4-イルエタノン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 412(MH<sup>+</sup>).

**【0491】**

1-アゼパン-1-イル-2-{4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル} エタノン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 440(MH<sup>+</sup>).

3 - (4 - t-ブチルシクロヘキシル) - 4 - (4-ブチルピペラジン-1-イル) ベンゾニトリル 塩酸塩

MS m/e (ESI) 382(MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル) - 4-ピリジン-2-イルフェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 434(MH<sup>+</sup>).

4 - (4 - t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル) - 3 - (4-ブチルピペラジン-1-イル) フェニルアミン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 370(MH<sup>+</sup>).

[4 - (4 - t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル) - 3 - (4-ブチルピペラジン-1-イル) フェニル] ジメチルアミン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 398(MH<sup>+</sup>).

[4 - (4 - t-ブチルシクロヘキシル) - 3 - (4-ブチルピペラジン-1-イル) フェニル] ジメチルアミン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 400(MH<sup>+</sup>).

1 - [4 - (4-メトキシピペリジン-1-イル) - 2 - (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] - 4-ペンチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 482(MH<sup>+</sup>).

1 - [2 - (4 - t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル) - 4 - (4-メトキシピペリジン-1-イル) フェニル] - 4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 454(MH<sup>+</sup>).

**【0492】**

1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル) - 4 - (4-メトキシピペリジン-1-イル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 470(MH<sup>+</sup>).

1-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スプロ[5.5]ウンデカ-2-エン-3-イルフェニル]-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 494(MH<sup>+</sup>).

1-[4-(2-スプロ[5.5]ウンデカ-3-イルフェニル)ピペラジン-1-イル]ブタン-2-オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 383(MH<sup>+</sup>).

(S)-1-シクロプロピルメチル-4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(3-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 468(MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 357(MH<sup>+</sup>).

[4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル)フェニル]酢酸メチルエステル 塩酸塩

MS m/e (ESI) 429(MH<sup>+</sup>).

[5-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-2-メトキシフェニル]ジメチルアミン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 430(MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 383(MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 385(MH<sup>+</sup>).

**【0493】**

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 371(MH<sup>+</sup>).

[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-5-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-2-メトキシフェニル]ジメチルアミン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 430(MH<sup>+</sup>).

1-プロピル-4-(2-スプロ[4.5]デカ-7-エン-8-イルフェニル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 339(MH<sup>+</sup>).

1-プロピル-4-(2-スプロ[4.5]デカ-8-イルフェニル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 341(MH<sup>+</sup>).

1-(2-スプロ[4.5]デカ-8-イルフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 397(MH<sup>+</sup>).

[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-2-メトキシ-5-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ジメチルアミン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 430(MH<sup>+</sup>).

4-[4-(4-ペンチルピペラジン-1-イル)-3-スプロ[4.5]デカ-7-エン-8-イルフェニル]モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 452(MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 387(MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-4-メトキシフェニル]ピ

ペラジン 塩酸塩MS m/e (ESI) 387(MH<sup>+</sup>).

【0494】

6 - (4 - t - ブチルシクロヘキシル) - 7 - [4 - ブチルピペラジン - 1 - イル] - 4 -  
メチル - 4 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 3 - オン 塩酸塩MS m/e (ESI) 442(MH<sup>+</sup>).2 - {4 - [2 - (4 - t - ブチルシクロヘキシル) - 4 - メトキシフェニル] ピペラジ  
ン - 1 - イル} - N, N - ジメチルアセトアミド 塩酸塩MS m/e (ESI) 416(MH<sup>+</sup>).6 - (4 - t - ブチルシクロヘキシル) - 7 - (4 - ブチルピペラジン - 1 - イル) - 4 -  
メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン 塩酸塩MS m/e (ESI) 428(MH<sup>+</sup>).3 - {4 - [2 - (4 - t - ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン - 1 - イル}  
プロピオン酸メチルエステルMS m/e (ESI) 387(MH<sup>+</sup>).4 - [4 - (4 - t - ブチルシクロヘキシル) - 3 - (4 - ブチルピペラジン - 1 - イル  
) フェニル] モルホリン 塩酸塩MS m/e (ESI) 442(MH<sup>+</sup>).1 - [4 - (4 - t - ブチルシクロヘキシル) - 3 - (4 - ブチルピペラジン - 1 - イル  
) フェニル] エタノン 塩酸塩MS m/e (ESI) 399(MH<sup>+</sup>).6 - (4 - t - ブチルシクロヘキシル) - 4 - メチル - 7 - [4 - (3 - メチルブチル)  
ピペラジン - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン 塩酸  
塩MS m/e (ESI) 442(MH<sup>+</sup>).4 - [3 - (4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) - 4 - (4 - イソブチルピペ  
ラジン - 1 - イル) - フェニル] モルホリン 塩酸塩MS m/e (ESI) 412(MH<sup>+</sup>).

【0495】

4 - [4 - (4 - ブチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - (4, 4 - ジメチルシクロヘキシ  
ル) フェニル] - 2, 6 - ジメチルモルホリン 塩酸塩MS m/e (ESI) 442(MH<sup>+</sup>).4 - [4 - (4 - ブチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - (4, 4 - ジメチルシクロヘキサ  
- 1 - エニル) フェニル] モルホリン 塩酸塩MS m/e (ESI) 412(MH<sup>+</sup>).4 - [3 - (4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) - 4 - (4 - プロピルピペラ  
ジン - 1 - イル) フェニル] モルホリン 塩酸塩MS m/e (ESI) 398(MH<sup>+</sup>).1 - ブチル - 4 - [2 - (4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) フェニル] ピペ  
ラジン 塩酸塩MS m/e (ESI) 327(MH<sup>+</sup>).4 - [3 - (4 - t - ブチルシクロヘキシル) - 4 - (4 - ブチルピペラジン - 1 - イル  
) フェニル] モルホリン 塩酸塩MS m/e (ESI) 442(MH<sup>+</sup>).4 - [2 - (4, 4 - ジメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸  
エチルエステルMS m/e (ESI) 345(MH<sup>+</sup>).1 - [2 - (4 - t - ブチルシクロヘキサ - 1 - エニル) フェニル] - 4 - (2 - メトキ  
シエチル) ピペラジン 塩酸塩MS m/e (ESI) 357(MH<sup>+</sup>).



4-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 414(MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 399(MH<sup>+</sup>).

【0496】

1-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-4-フラン-2-イルメチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 381(MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-4-フラン-3-イルメチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 381(MH<sup>+</sup>).

1-{4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル}ブタン-2-オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 341(MH<sup>+</sup>).

4-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-ペンチルピペラジン-1-イル)フェニル]モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 454(MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-(2-スプロ[2.5]オクタ-5-エン-6-イルフェニル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 325(MH<sup>+</sup>).

4-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-3-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)フェニル]モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 442(MH<sup>+</sup>).

4-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-3-スプロ[5.5]ウンデカ-3-イルフェニル]モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 454(MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)フェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 343(MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 355(MH<sup>+</sup>).

【0497】

1-{4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル}ブタン-1-オン

MS m/e (ESI) 371(MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペラジン-1-イル)フェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 454(MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペラジン-1-イル)フェニル]-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 484(MH<sup>+</sup>).

1-{4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル}ブタン-2-オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 371(MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 357(MH<sup>+</sup>).

4-[3-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)フェニル]モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 426(MH<sup>+</sup>).

4-{3-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-[4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 482(MH<sup>+</sup>).

#### 【0498】

(試験例1) Jurkat 細胞接着系における化合物評価

<Human fibronectinの96穴プレートへの固相化>

Human fibronectin(Becton Dickinson Biosciences社製)をphosphate-buffered saline (以下PBSと略す。Sigma社製)で0.1~0.01  $\mu$ g/mlになるように希釈し、それを50  $\mu$ l/wellで96穴プレート(Becton Dickinson社製)に添加して、4℃で1晩静置させた。翌日、プレートから上清を除去し、これに1% bovine serum albumin(以下BSAと略す。Sigma社製)を含むPBSを100  $\mu$ l/well添加して、これをCO<sub>2</sub> incubator(ヒラサワ社製)内で37℃ 2時間保温した。

<接着アッセイ>

上記のプレートから上清を除去し、1mg/ml BSAを含むRPMI1640(Sigma社製)に懸濁したJurkat 細胞を2.5 x 10<sup>5</sup> 個/wellになるよう80  $\mu$ l/well添加した。これに直ちに、1mg/ml BSAを含む RPMI-1640で各濃度に希釈した化合物を10  $\mu$ l/well添加し、続いて1mg/ml BSAを含む RPMI1640で調製した100nM phorbol myristate acetate (以下PMAと略す。Sigma社製)を10  $\mu$ l/well添加後、プレートを37℃ で45~60分間CO<sub>2</sub> incubator内で保温した。プレートから上清を除去し100  $\mu$ l/wellのRPMI-1640で数回洗浄し、そこへ3.75 mM p-nitrophenol-N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminide(Sigma社製)及び0.25 % Triton X-100 (Sigma社製)を含む50 mM citrate buffer pH 5.0 を60  $\mu$ l/well添加し、CO<sub>2</sub> incubatorに入れて37℃で45分間保温した。保温後、これに5mM EDTAを含む50 mM glycine buffer pH10.4を90  $\mu$ l/well添加し、EL340 Automated Microplate Reader (BIO-TEK社製)で405nmの吸光度を測定し接着細胞数を求めた。PMA刺激によって上昇した接着細胞数を50%に抑制する各化合物の濃度をIC<sub>50</sub> ( $\mu$ M) として表に示した。

#### 【0499】

【表1】

実施例	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	実施例	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	4.5	17	6.1
7	2.5	18	2.6
8	2.2	19	6.2
9	3.1	20	7.7
10	4.7	22	2.2
12	3.1	28	3.1
13	3.9	30	5.5
14	4.9	31	4.5
15	2.3	32	3.6

#### 【0500】

(試験例2) ヒト末梢血好中球接着系における化合物評価

<ヒト末梢血好中球調製>

ヘパリンナトリウム(清水製薬社製)が100 units入ったプラスチック製遠沈管に、健康人より採血した新鮮血25mlを添加した。そこへ、6% Dextran(Nacalai社製)を含む生理食塩水(大塚製薬社製)を8ml添加し混和後、45分間室温で静置して赤血球を沈降させた。得られた上清を別のプラスチック製遠沈管に採取し、得られた上清と等容量のphosphate-buffered saline (以下PBSと略す。Sigma社製)を加え、1600rpmで7分間室温にて遠心した。得られた血球画分を4ml のPBSに懸濁し、これを4mlのFicoll Paque<sup>TM</sup> PLUS(Amersham

Biosciences社製)に重層した。得られた2層液を2000rpmで30分間室温にて遠心した後、上清を取り除き沈降物を10mlのPBSに懸濁し、1200rpmで7分間遠心して上清を取り除いた。得られた沈降物を0.5mlのPBSに再懸濁した後、そこへ蒸留水(大塚製薬社製)を10ml添加し、直ちに3M NaClを含む水溶液を0.5ml加え等張に戻し、これを1200rpmで7分間遠心して、得られた沈降物を1mg/ml bovine serum albumin(以下BSAと略す。Sigma社製)含むPBSに再懸濁し、実験使用時まで氷中で保存した。

#### <ヒト末梢血好中球の蛍光標識>

得られた好中球を $2 \times 10^7$  個/mlになるよう1mg/ml BSA含むPBSに懸濁した。そこへBCECF-AM(Dojin社製)を終濃度 $5 \mu\text{M}$ になるよう添加して、 $37^\circ\text{C}$ で45分間保温した。その後遠心法により1mg/ml BSA含むPBSで2回洗浄し、 $5 \times 10^7$  個/mlになるよう1mg/ml BSA含むPBSに再懸濁して使用時まで氷温保存した。

#### <HUVEC固相化プレートの作製>

Human umbilical vein endothelial cells (以下HUVECと略す)を、10% fetal calf serum及び $30 \mu\text{g/ml}$  endothelial cell growth supplement (Becton Dickinson Bioscience社製)を含むMCDB131培地(クロレラ工業社製)に懸濁した。その懸濁液を $7.5 \times 10^3$  個/wellでcollagen type 1固相処理済96穴プレート(Iwaki社製)に添加し、 $\text{CO}_2$  インキュベーター(ヒラサワ社製)で3日間培養した。細胞が密(confluent)になっていることを確認し、上清を捨てプレートをPBSで2回洗浄後、0.1% glutaraldehyde(関東化学社製)を含むPBS  $100 \mu\text{l/well}$ を添加して5分間HUVECを固定化した。上清を捨てプレートをPBSで2回洗浄後、これに $100 \mu\text{l/well}$ のPBSを添加し使用時まで $4^\circ\text{C}$ で保存した。

#### <接着アッセイ>

1mg/mlのBSAを含むRPMI1640 medium(Sigma社製)6.5mlに、氷中保存していたBCECF-AM標識された $5 \times 10^7$  個/mlの好中球懸濁液を0.5ml添加して混和後、HUVECが固相化されたプレートに $80 \mu\text{l/well}$ を添加した。これに、ただちに1mg/ml BSAを含むRPMI1640で各濃度に希釈した化合物溶液 $10 \mu\text{l/well}$ と1mg/ml BSAを含むRPMI1640で調整した $100\text{nM}$  phorbol myristate acetate(以下PMAと略す。Sigma社製)を $10 \mu\text{l/well}$ 添加し、 $\text{CO}_2$  インキュベーターで $37^\circ\text{C}$ 、45分間保温した。プレートから上清を除去し $100 \mu\text{l/well}$ のRPMI-1640で数回洗浄し、そこへ0.1% NP-40(Calbiochem社)を含むPBSを $100 \mu\text{l/well}$ 添加して、ARVO<sup>TM</sup> SX 1420マルチラベルカウンタ(Wallac社製)で蛍光強度を測定し接着細胞数を求めた。PMA刺激によって上昇した接着細胞数を50%に抑制する各化合物の濃度を $\text{IC}_{50}$  ( $\mu\text{M}$ )として表に示した。

【0501】

【表2】

実施例	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	実施例	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
1	9.1	17	17.9
7	9.8	18	12.1
8	22.5	19	11.6
9	6.7	20	6.1
10	15.6	22	18.1
12	18.3	28	8.5
13	53.9	30	16.9
14	19.7	31	9.5
15	21.0	32	7.0

【0502】

(試験例3) Oxazolone誘発大腸好中球浸潤モデルにおける化合物評価

#### <Oxazoloneによる感作>

5~6週齢雄Balb/cマウス(日本チャールズリバー社製)の腹部を約2cm四方剃毛した。3%の4-ethoxymethylene-2-phenyl-2-oxazolin-5-one(以下oxazoloneと略す。Sigma社製)を含む100%エタノール溶液を $150 \mu\text{l}$ ずつ各マウス腹部に塗布した。

## &lt;Oxazoloneを含むエマルジョン調製&gt;

1% oxazoloneを含む100%ピーナッツオイル（関東化学社製）に等容量の蒸留水（大塚製薬社製）を加え、ガラス注射筒（トップ社製）を用いて激しく混合し0.5% oxazoloneを含むエマルジョンを調製した。

## &lt;Oxazoloneによる惹起&gt;

Oxazolone感作してから3日目に絶食し、4日目に、ジエチルエーテル麻酔下のマウスの肛門から約3cmの部位に上記調製した0.5%oxazoloneを含むエマルジョンを100 $\mu$ lずつ各マウスに腸注した。

## &lt;大腸浸潤好中球数測定&gt;

各化合物を0.5% methyl cellulose (Wako社製) を含む水溶液に懸濁または溶解し、oxazoloneエマルジョン腸注の30分前に経口投与した。Oxazolone腸注4時間後にマウスを頸椎脱臼死させ大腸を摘出し、縦方向に切り開き、生理食塩水で洗浄し、氷冷したプラスチック製遠沈管に移した。これに1ml の50mMリン酸カリウム緩衝液（以下KPBと略す）pH 6.0を加え組織をヒスコトロン（マイクロテック・ニチオン社製）でホモジネート後、これに2mlの50mM KPB, pH 6.0を加え、3000rpm, 4℃、10分間遠心して上清を除去した。得られた沈殿物に1mlの0.5% Hexadecyltrimethyl-ammonium bromide (Sigma社製)を含む50mM KPB, pH6.0を加え、液体窒素と熱湯を用い凍結融解を3～5回繰り返した後、3000rpm, 4℃、10分間遠心して上清を得た。上清中のmyeloperoxidase酵素活性は以下のように測定した。すなわち、得られた上清10 $\mu$ lに37℃に保温した0.017% o-dianisidine (Sigma社製)及び0.0005%過酸化水素水（Wako社製）を含む50mM KPB, pH6.0 を200 $\mu$ l加え、450nmにおける吸光度変化に関してkineticモードで継続的に1分間、EL340 Automated Microplate Reader (BIO-TEK社製)を用い測定した。単位は1分間あたりの吸光度の変化率 (mO.D./min.)。各化合物の効果については、oxazoloneコントロール群、すなわちoxazolone腸注/化合物無投与群に対する抑制率 (%) として表に示した。

【0503】

【表3】

実施例	抑制率 (%)	実施例	抑制率 (%)
1	45	17	30
7	37	18	40
8	22	19	53
9	35	20	38
10	73	22	28
12	34	28	48
13	13	30	23
14	64	31	38
15	40	32	51

【0504】

## (試験例4) DSS誘発大腸炎モデルにおける化合物評価

Dextran sulfate sodium(以下DSSと略す。ICN社製)を1～3%になるよう溶解した精製水（大塚製薬社製）を6～7週齢雄Balb/cマウス（日本チャールズリバー社製）に5～7日間自然飲水させ大腸炎を発症させた。評価項目はDisease Activity Index（以下DAIと略す）：便の硬度、血の含有度合い、そして体重増減をスコア化しDAI値とした。なお、各化合物を0.5% methyl cellulose (Wako社製) を含む水溶液に懸濁または溶解し、1日1回5～7日間連日経口投与した。実施例1、7、8、9、10、12、13、14、15、17、18、19、20、22、28、30、31、32および34の化合物は、DSSコントロール群、すなわちDSS水付加/化合物無投与群に対して、特に良い改善を示した。

## 【産業上の利用可能性】

【0505】

本発明の化合物は、優れた細胞接着抑制作用または細胞浸潤抑制作用を有するので、例え

ば、炎症性腸疾患（特に潰瘍性大腸炎またはクローン病）、リウマチ関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息またはアトピー性皮膚炎などの白血球の接着および浸潤に起因する種々の疾患の治療または予防に有用な医薬となり得る。

## 【書類名】 要約書

## 【要約】

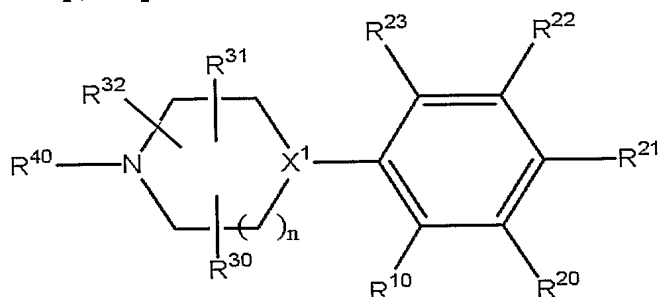
## 【課題】

本発明の課題は、炎症性腸疾患（特に潰瘍性大腸炎もしくはクローン病）、リウマチ関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息、アトピー性皮膚炎などの白血球の接着および浸潤を起因する種々の疾患の治療または予防剤として有用な優れた細胞接着抑制作用および細胞浸潤抑制作用を有する新規化合物を提供することにある。

## 【解決手段】

一般式

## 【化 1】



（式中、R10は置換可シクロヘキシル基等を示し、  
R20～23は水素原子、アルキル基、アルコキシ基等を示し、  
R30～32は水素原子、アルキル基、オキシ基を示し、  
R40は置換可アルキル基を示す。）で表される化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 4 3 4 3 1 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 0 2 1 7 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号

氏 名

エーザイ株式会社